DIAGNOSTIC FUNCȚIONAL CLINIC

E. KÜCHMEISTER

Heinrich Küchmeister

(sub red.)

DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL CLINIC

Lucrarea, sub redacţia dr. Heinrich Küchmeister, apărută în prima ediţie în editura „Georg Thieme" în anul 1956, înnoită şi revizuită la această a 3-a ediţie, cuprinde cele mai importante şi mai moderne metode de explorare funcţională.

Descrierea diferitelor procedee şi metode de explorare este strîns legată de noţiunile de fiziologie şi fiziopatologie, precum şi de scopul final al explorării — diagnosticul. Interpretările testelor permit medicului practician să găsească mijloacele cele mai adecvate pentru un diagnostic funcţional corect în toate domeniile medicinei interne: tractul gastro-intestinal, pancreasul, căile şi vezicula biliară, ficatul, inima şi circulaţia, aparatul respirator, sîngele, sistemul nervos, metabolismul şi glandele endocrine etc.

Datorită caracterului său practic, lucrarea prezintă o deosebită valoare pentru medicii de toate specialităţile.

ÎN CURS DE APARIŢIE

— GALEA GH.

Ciroza hepatică

— GHIŢESCU T., SAFIRESCU TH.

Urgențe cardio-vasculare

— POP D. POPA IOAN și colab.

Patologia sistemului cav inferior

— TĂNĂSESCU GH. și colab.

Glucidele — biochimie, fiziologie, clinică

— RÎMNICEANU R. (sub red.)

Diagnosticul bolilor interne

— BUTOIANU ELENA, NICOARĂ S.

Vademecum hematologic

Lei 62

DIAGNOSTIC FUNCȚIONAL CLINIC

E. KÜCHMEISTER

EDITURA MEDICALA

DIAGNOSTIC FUNCȚIONAL CLINIC

EDIȚIA A III-A

de HEINRICH KÜCHMEISTER

sub redacția

Prof. Dr. H. BARTELHEIMER
Directorul Clinicii I medicale
Universitatea din Hamburg-Eppendorf

și Prof. Dr. A JORES
Directorul Clinicii a II-a medicale
și Policlinicii universitare
Universitatea din Hamburg-Eppendorf

în colaborare cu:
H. BARTELHEIMER
W. BOLT
K. DONAT
H. GÖTZE
H. GOLDECK
H. HARDERS
R. JANZEN
F. KUHLENCORDT
A. PAPAGEORGIOU
U. RITTER
J. TAMM

ESM EDITURA MEDICALĂ — București — *1973*

Traducători

Dr. I. Bernthal	Dr. R. Ionescu
Dr. Stela Cărnaru	Dr. M. Leonescu
Dr. Karin Crainic Kotlar	Dr. A. Mincu
Dr. N. Evian	Dr. Th. Spandonide
Dr. O. Hoancă	Dr. Sanda Teodorini

KLINISCHE FUNKTIONSDIAGNOSTIK

Begründet von HEINRICH KÜCHMEISTER

Herausgegeben von Prof. Dr. H. BARTELHEIMER
Direktor der I. Medizinischen
Universitäts-Klinik
Hamburg — Eppendorf

und Prof. Dr. A. JORES
Direktor der II. Medizinischen
Universitäts-Klinik und — Poliklinik
Hamburg — Eppendorf

Unter Mitarbeit von H. BARTELHEIMER
W. BOLT
K. DONAT
H. GÖTZE
H. GOLDECK
H. HARDERS
R. JANZEN
E. KÜHLENCORDT
A. PAPAGEORGIOU
U. RITTER
J. TAMM

3., *neubearbeitete Auflage*

348 *Abbildungen und* 88 *Tabellen*

1967

GEORG THIEME VERLAG — STUTTGART

EDIȚIA I 1956
EDIȚIA a II-a 1958

Diejenigen Bezeichnungen, die zugleich eingetragene Warenzeichen sind, wurden nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für diese eingetragenen Warenzeichen nicht geschlossen werden, dass die Bezeichnung ein freier Warenname ist. Ebensowenig ist zu entnehmen, ob Patente oder Gebrauchsmuster vorliegen.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967 — Printed in Germany Satz und Druck: Buchdruckerei C. F. Rees GmbH, Heidenheim/Brenz

Prefaţă

Cartea lui Heinrich Küchmeister, apărută în prima ediție în 1956, a avut un succes cu totul neobișnuit, astfel încît, chiar după un an de la apariție, s-a simțit nevoia unei noi ediții. Cu toată boala grea, care l-a dus la moarte, Heinrich Küchmeister a izbutit să termine redactarea acestei ediții. Pînă în ultimele zile ale vieții, marea sa dorință a fost ca această carte să mențină un ritm de dezvoltare în pas cu vremea.

Ediția a 2-a este epuizată încă de mai mulți ani. Necesitatea unei orientări cuprinzătoare în metodele de diagnostic funcțional și o îndrumare în vederea executării lor reprezintă deziderate de prim ordin. Datorită ritmului rapid de dezvoltare a medicinei, care ne pune la dispoziție metode de explorare noi și valoroase, sarcina de a revizui și a înnoi această lucrare a devenit din ce în ce mai grea. Editorii acestei ediții a 3-a a ,,Diagnosticului funcțional clinic'' speră să fi izbutit să respecte atît progresele realizate în medicină, cît și concepţia lui Heinrich Küchmeister. În acest scop, au colaborat cele două clinici medicale ale Universității din Hamburg. Prezența printre autori a unor vechi colaboratori cu experiență ne dă garanția că toate domeniile au fost revizuite de specialiști. În plus s-a ivit și necesitatea introducerii unui capitol de explorări neurologice, care a fost scris, cu multă bunăvoință, de clinica neurologică a Universității de sub conducerea profesorului Janzen. În general, s-a căutat să se păstreze spiritul vechi al cărții, în sensul de a nu se scrie o carte pentru specialiști, ci de a se aduce la cunoștință numai cele mai valoroase și mai importante metode de diagnostic, care pot fi aplicate într-un spital obișnuit. În acest sens a fost îndreptată redactarea fiecărui capitol. Discuțiile de ordin teoretic au fost folosite numai în măsura necesității de aplicare și de interpretare corectă a metodelor.

În cei 10 ani care s-au scurs de la apariția primei ediții și a ediției a II-a, puțin modificată, au apărut atît de multe metode noi, încît a putut fi preluat numai o mică parte din conținutul primului volum. Astfel, a apărut o carte nouă, scrisă însă în spiritul celei vechi. Autorii împreună cu colaboratorii lor, speră ca lucrarea să constituie un ajutor real pentru mulți medici în practica de cabinet și de spital.

Hamburg, februarie 1967

HEINRICH BARTELHEIMER și ARTHUR JORES

Cuprinsul

Pag.

- Prefaţă . . . 7
- Lista colaboratorilor . . . 17
- Lista abrevierilor . . . 19

Hipotalamus — Lobul anterior al hipofizei de J. TAMM . . . 21

- Observaţii preliminare . . . 21
- Adrenocorticotropina (ACTH) . . . 21
- Gonadotropine . . . 25
- Hormonul somatotrop (STH) . . . 29
- Alţi hormoni ai lobului anterior al hipofizei . . . 31
- Bibliografie . . . 32

Hipotalamus — Lobul posterior al hipofizei de J. TAMM . . . 35

- Observaţii preliminare . . . 35
- Determinarea activităţii ADH în plasmă . . . 37
- Teste funcţionale indirecte pentru sistemul ADH . . . 37
  - Testul Carter-Robbins . . . 37
  - Testul cu nicotină . . . 40
- Bibliografie . . . 40

Tiroida de F. KUHLENCORDT . . . 41

- Metabolismul iodului şi al hormonilor tiroidieni . . . 42
- Metode nespecifice de explorare . . . 46
  - Metabolismul bazal . . . 46
    - Interpretare . . . 46
  - Colesterolul . . . 47
  - Reflexul tendonului ahilian . . . 49
- Metode specifice de explorare . . . 49
  - Metabolismul iodului radioactiv . . . 49
    - Interpretare . . . 50
  - Testul de supresiune . . . 52
    - Interpretare . . . 52
  - Testul cu TSH . . . 53

Pag.

    - Interpretare . . . 53
  - Testul *in vitro* cu ^{131}triiodotironină . . . 53
    - Interpretare . . . 54
  - Determinarea chimică a iodului hormonal . . . 54
    - Interpretare . . . 55
  - Diagnosticul de localizare . . . 55
- Bibliografie . . . 56

Paratiroidele de H. BARTELHEIMER . . . 58

- Teste funcţionale . . . 61
  - Determinarea calitativă, respectiv semicantitativă a eliminării de calciu în urină . . . 61
  - Determinarea cantitativă a eliminării de calciu în urină . . . 62
  - Influenţa regimului alimentar asupra hipercalciuriei . . . 63
  - Explorarea bilanţului calcic . . . 63
  - Cinetica calciului seric . . . 64
  - Testul cortizonic al lui Dent . . . 65
  - Testul intravenos de toleranţă la calciu . . . 66
  - Testul de clearance al fosforului; retroresorbţia tubulară de fosfor = RTP . . . 66
  - Testul cu perfuzie intravenoasă de calciu radioactiv . . . 67
  - Testul Ellsworth-Howard . . . 70
  - Biopsia crestei iliace . . . 70
  - Diagnosticul scintigrafic al adenomului . . . 70
- Bibliografie . . . 70

Corticosuprarenala de J. TAMM . . . 72

- Observaţii preliminare de fiziologie normală şi patologică . . . 72

Pag.

- Determinarea steroizilor corticosuprarenali şi a metaboliţilor lor în urină . . 82
  - Cromogenii Porter-Silber 82
    - Determinarea 17-OHCS liberi 84
    - Determinarea 17-OHCS totali . 84
  - Determinarea 17-cetogensteroizilor 87
  - Determinarea aldosteronului, cortizolului, cortizonului şi tetrahidro-S-derivatului 90
    - Metode de determinare pentru 3-oxo-conjugatul aldosteronului . 91
  - Determinarea cortizolului şi a unora dintre metaboliţi 94
  - Determinarea pregnantriolului . . 96
  - Determinarea 17-cetosteroizilor . . 99
- Determinarea steroizilor CSR în sîngele periferic 104
- Teste funcţionale 107
  - Testul de încărcare cu ACTH . . . 107
  - Testul de supresie steroidică . . . 111
  - Testul cu metopiron 113
- Teste funcţionale indirecte 118
  - Testul eozinofiliei (testul Thorn) . . 118
  - Testul diurezei 119
  - Determinările de electroliţi . . . 119
  - Alte procedee de testare 120
- Bibliografie 121

Medulosuprarenala de J. TAMM . . 128

- Observaţii preliminare 128
- Dozarea catecolaminelor 130
- Teste funcţionale indirecte 132
  - Teste de provocare a hipertensiunii 132
    - Cold-pressure-Test 132
    - Testul cu histamină 133
    - Testul cu tiramină 134
  - Testele hipotensoare 135
    - Testul cu regitină 135
    - Testul cu benzodioxan 135
- Bibliografie 135

Testiculul de J. TAMM 137

- Introducere 137
  - Sinteza şi metabolismul hormonilor testiculari 137
  - Corelaţiile dintre funcţiile endocrină şi exocrină ale testiculului 145
- Tulburări ale funcţiei testiculare endocrine 146
  - Determinarea 17-cetosteroizilor în urină 146
  - Determinarea estrogenilor în urină 148
    - Estrogenii totali 148
  - Determinarea fracţionată a estrogenilor 150
  - Testosteronul plasmatic şi urinar . 151
  - Testul de încărcare cu HCG . . . 157
  - Determinarea concentraţiei de fructoză în lichidul seminal ca test indirect al producţiei de testosteron 160
- Tulburări ale funcţiei de secreţie externă testiculară 161
- Anexă : testosteronul din plasmă şi din urină la femeie 162
- Bibliografie 165

Metabolismul de H. BARTELHEIMER 172

- Metabolismul hidraţilor de carbon . . 174
  - Diabetul zaharat şi prediabetul . . 175
    - Patogenie şi fiziopatologie . . 175
    - Diagnosticul clinic al diabetului 178
    - Diagnosticul funcţional 179
  - Sindromul de hipoglicemie spontană 191
    - Patogenie şi fiziopatologie . . 191
    - Diagnosticul clinic 192
    - Diagnosticul funcţional 192
  - Glicozuria renală 197
  - Anomalii ale metabolismului hidraţilor de carbon 198
    - Diagnosticul funcţional 198
- Metabolismul lipidic 200
  - Diagnosticul funcţional 200
- Metabolismul proteic 201
- Metabolismul purinic 203
  - Diagnosticul funcţional 203
- Bibliografie 205
- Tehnici de laborator 208
  - Determinarea glicemiei 208
    - Determinări enzimatice ale glicemiei 208
    - Determinarea glicemiei cu amine aromatice 209
  - Determinarea calitativă a glucozei în urină 210
  - Determinarea cantitativă a glucozei în urină 210
  - Determinarea acetonei în urină . 210
  - Determinarea rezervei alcaline în sînge (ser) 211
  - Determinarea galactozei în sînge . 211
  - Evidenţierea calitativă a pentozuriei 211
  - Evidenţierea cantitativă de xilocetoză 212
  - Evidenţierea semicantitativă şi calitativă de xilocetoză 212
  - Evidenţierea fructozei în urină . . 212

Pag.

- Evidenţierea acidului fenilpiruvic în urină . . . 212
- Proba Millon . . . 212
- Evidenţierea acidului homogentizinic în urină . . . 213
- Evidenţierea triptofanului în urină 213
- Evidenţierea cistinei în urină . . . 213
- Evidenţierea xantinei . . . 214
- Determinarea acidului uric în ser . . . 214
  - Determinarea enzimatică . . . 215

Bibliografie . . . 215

Tractul gastrointestinal de H. BARTELHEIMER . . . 217

- Cavitatea bucală şi glandele salivare . . . 218
- Esofagul . . . 218
- Stomacul . . . 221
  - Stomacul operat . . . 241
  - Stomacul în sindromul Zollinger-Ellison şi în adenomul insular insulinoformator . . . 243
- Intestinul subţire . . . 244
  - Sindromul carcinoid . . . 252
- Colonul . . . 252
- Rectul . . . 253
- Bibliografie . . . 253

Pancreasul de H. BARTELHEIMER . . . 257

- Probele funcţionale . . . 259
  - Modificările în concentraţia sanguină şi umorală a fermenţilor . . . 259
    - Determinarea glicogenazei serice 259
    - Determinarea activităţii lipazei serice . . . 260
    - Fermenţii proteolitici . . . 260
  - Provocarea modificărilor de fermenţi proteolitici în sînge . . . 261
  - Cercetarea fermenţilor în urină . . . 261
  - Cercetarea fermenţilor intraduodenali 262
    - Determinarea amilazei în sucul duodenal . . . 263
    - Determinarea lipazei în sucul duodenal . . . 264
    - Determinarea activităţii globale a fermenţilor proteolitici . . . 264
    - Determinarea titrimetrică a tripsinei . . . 265
    - Determinarea colorimetrică a tripsinei . . . 265
    - Determinarea titrimetrică a chimotripsinei . . . 266
    - Determinarea carboxipeptidazei A în sucul duodenal . . . 266
  - Citologia şi bacteriologia duodenului 267
  - Cercetarea efectelor insuficienţei de excreţie . . . 268
  - Cercetarea tulburărilor secreţiei interne . . . 269
  - Cercetarea modificărilor metabolice în unele boli pancreatice speciale . 269
- Bibliografie . . . 270

Căile biliare şi vezicula biliară de U. RITTER . . . 272

- Metode de explorare . . . 273
  - Tubajul duodenal . . . 273
    - Explorarea funcţiilor motorii. . 273
    - Examenul citologic . . . 278
    - Examenul bacteriologic . . . 279
    - Analiza biochimică . . . 279
  - Colecistografia. Colangiografia . . 280
- Bibliografie . . . 284

Ficatul de U. RITTER . . . 287

- Metabolismul pigmenţilor biliari . . . 288
- Metabolismul proteinelor . . . 294
  - Testele de labilitate serică . . . 294
    - Reacţia Takata . . . 297
    - Reacţia de floculare şi turbiditate cu timol . . . 298
    - Banda de coagulare Weltmann. 299
  - Electroforeza . . . 300
- Metabolismul glucidelor . . . 302
- Metabolismul grăsimilor . . . 306
  - Lipidele totale . . . 307
    - Fosfolipoidele. . . . 307
    - Colesterolul . . . 308
- Funcţia de excreţie . . . 309
  - Cromodiagnosticul . . . 309
    - Testul cu bromsulfaleină . . . 310
    - Testul cu doi coloranţi (Zimmer) 312
    - Proba de încărcare cu bilirubină 314
    - Testul cu prontosil . . . 314
  - Diagnosticul funcţional cu substanţe radioactive . . . 315
- Funcţia de detoxifiere . . . 316
  - Testul cu acid benzoic . . . 316
  - Testul cu acid paraoxifenilpiruvic 316
  - Proba de încărcare cu alcool . . 316
  - Testul cu amoniac . . . 317
  - Dozarea amoniacului sanguin . 318
  - Testul cu acid glicuronic . . . 319
- Metabolismul enzimatic . . . 320
  - Fosfataza alcalină . . . 322
  - Transaminaza glutamicpiruvică . 324

Pag.

- Transaminaza glutamicoxalacetică . . . 324
- Aldolazele . . . 326
- Creatinfosfokinaza . . . 330

Metabolismul electroliţilor şi al apei . . . 331

Metabolismul vitaminelor şi factorii de coagulare . . . 333

- Testul cu vitamina A . . . 333
- Factorii de coagulare . . . 333
- Testul cu vitamina K . . . 334

Biopsia hepatică . . . 335

Examinări diverse . . . 339

Bibliografie . . . 349

Inima şi circulaţia de K. DONAT . . . 358

Cîteva date de bază de fiziologie şi fiziopatologie . . . 358

Anamneza şi examenul clinic . . . 365

Frecvenţa cardiacă şi presiunea sanguină 373

Probele de solicitare (de încărcare) . . . 379

- Proba presoare Bürger . . . 379
- Cold pressure-Test . . . 380
- Proba de reglare după Schellong . 381
- Ergometria . . . 384
- Timpul de apnee . . . 386
- Proba colapsului după Schwalm . 386
- Teste farmacologice . . . 386

Electrocardiograma . . . 387

- Electrocardiograma în ortostatism 388
- Testul cu ginergen . . . 389
- Electrocardiograma de efort . . . 389
- Testul celor două trepte . . . 392
- Proba de apnee şi proba Valsalva 392
- Vectocardiografia . . . 394
- Anexă: Diagnostic enzimatic al infarctului miocardic . . . 394

Mecanocardiografia . . . 395

- Fonocardiografia . . . 395
- Sfigmografia . . . 398
- Înregistrarea pulsului venos . . . 402
- Mecanocardiografia în sens limitat (cardiografia) . . . 403
- Balistocardiografia . . . 405
- Tablou sinoptic al mecanocardiografiei . . . 405

Metodele diluţiilor de indicatori . . . 408

- Determinarea timpilor de circulaţie 408
  - Metode subiective . . . 409
  - Metode obiective . . . 410
- Determinarea volumului sanguin . 412
- Determinarea minut-volumului cardiac . . . 413

Gazele sanguine . . . 413

Examenul radiologic . . . 414

Pag.

Cateterismul cardiac şi angiocardiografia 419

Rezumat . . . 419

Bibliografie . . . 420

Circulaţia periferică de K. DONAT şi H. BARTELHEIMER . . . 429

Artere . . . 429

- Fiziologie şi fiziopatologie . . . 429
- Diagnostic . . . 432
  - Aprecieri pe baza anamnezei şi a datelor clinice . . . 432
  - Proba poziţiei şi proba de efort după Ratschow . . . 438
  - Înregistrarea volumului pulsului 441
  - Înscrierea pulsului arterial . . 447
  - Termometria cutanată . . . 452
  - Măsurarea irigaţiei sanguine la extremităţi . . . 454
  - Diagnosticul radiologic al arterelor 456
- Sinoptica metodelor . . . 457

Venele . . . 458

- Fiziologie şi fiziopatologie . . . 458
- Diagnostic . . . 460
  - Aprecieri pe baza anamnezei şi a datelor clinice . . . 460
  - Teste funcţionale . . . 461
  - Măsurarea presiunii venoase . 463
  - Explorarea tonusului venos . . 464
  - Flebografia . . . 466
- Importanţa testelor funcţionale pentru tratament . . . 466

Vasele limfatice . . . 466

- Fiziologie şi fiziopatologie . . . 466
- Simptomatologie . . . 468

Bibliografie . . . 469

Căile circulaţiei terminale de H. HARDERS, H. BARTELHEIMER şi H. KÜCHMEISTER . . . 474

Modelul general de construcţie a căilor circulatorii terminale şi funcţiile speciale ale capilarelor în organe . . . 474

- Realizările diagnostice ale biomicroscopiei clinice în arterioscleroză, diabet, policitemie, boala Osler . . 477
- Aspecte funcţionale patologice . . 477
- Punerea în evidenţă şi importanţa clinică a conglomerării eritrocitelor *in vivo* şi *in vitro* . . . 480
- Cercetări efectuate asupra sîngelui prelevat, cercetări hemoreologice, modele capilare . . . 481

Metode de diagnostic funcţional . . 482

Pag.

- Observaţii preliminare 482
- Permeabilitatea peretelui capilar . 482
  - Metoda flictenei de cantaridă . . 484
- Fragilitatea peretelui capilar . . . 485
  - Proba Rumpel-Leede 485
  - Metoda Göthlin 486
  - Metode care utilizează aspiraţia, rezistometria capilară 486
  - Rezistometria capilară prin metoda *Küchmeister* şi *Schärfe* . . . 486
  - Măsurarea fragilităţii capilare prin metoda *Karpman*, *Hoffman* şi *Holvey* 487
- Examene de diagnostic funcţional al curentului sanguin. 487
  - Viteza de circulaţie a hematiilor după *Brânemark* 488
  - Visual Velocity Meter, după *Monro* 489
- Determinarea presiunii capilare . 490
  - Metoda *Landis* 490
  - Metoda *Davis* 490
  - Metoda *Küchmeister* 491
  - Metoda *Harders* 491
  - Măsurători de presiune în căile circulaţiei terminale prin puncţie cu microcanule şi micromanometrie 493
  - Pulsul capilar 493
  - Micrometria vaselor sanguine terminale 493
- Valorile irigaţiei sanguine în căile circulaţiei terminale 494
  - Măsurarea aşa-numitei presiuni capilare integrate prin metoda *Schroeder*. 495
  - Termografia infraroşie 495
  - Metode fotometrice 496
- Diagnosticul funcţional al căilor circulaţiei terminale dinspre partea tisulară 496
  - Determinarea timpului de resorbţie a papulei prin metoda *McClure* şi *Aldrich* 496
  - Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{24}Na 497
  - Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{131}I 498
  - Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{133}Xe şi ^{85}Kr 498
- Testul conjunctival la rece în aglutinarea la rece 499
- Metode speciale de explorare a căilor circulaţiei terminale 500

Pag.

  - Metoda camerei după *Brânemark* 500
  - „Hypodermic microscope" . . 501
- Observaţii finale 501
- Bibliografie 501

Aparatul respirator de W. BOLT . . 509

- Date de fiziologie şi fiziopatologie a respiraţiei 510
  - Mărimi funcţionale ale respiraţiei . 510
    - Structura simbolurilor 512
  - Mărimi ale ventilaţiei 520
    - Volumul curent 523
    - Debitul ventilator 523
    - Consumul de oxigen 523
    - Capacitatea vitală 524
    - Volumul expirator maxim . . 526
    - Ventilaţia maximă 527
    - Raportul de durată a ventilaţiei 528
    - Volumul rezidual, timpul de amestec intrapulmonar 529
    - Echivalentul ventilator al O_2 . . 529
    - Indicele velocităţii aerului . . 530
    - Ventilaţia alveolară, spaţiul mort fiziologic, ventilaţia spaţiului mort 531
    - Difuziunea 535
  - Valorile teoretice ale mărimilor funcţionale ale respiraţiei. 540
- Metode de explorare funcţională respiratorie 547
  - Spirografia 548
    - Metodologie 548
    - Spirografia de repaus. Desfăşurarea explorării 553
  - Spiroergometria 554
    - Desfăşurarea explorării 558
    - Determinarea consumului maxim de O_2 559
  - Determinarea volumului rezidual . 562
    - Determinarea volumului rezidual cu ajutorul unui gaz străin . . 563
    - Metoda diluării azotului . . . 566
  - Bronhospirografia 567
    - Rezultate 573
  - Pneumotahografia 574
  - Determinarea mecanicii ventilatorii 576
  - Pletismografia corporală 579
  - Analiza gazelor din sînge 581
    - Determinarea O_2 şi CO_2 în sînge 582
    - Determinarea presiunii parţiale a O_2 şi a CO_2 din sînge . . . 585
    - Măsurarea pH-ului 586
    - Determinarea echilibrului acido-bazic 587

Pag.

- Analiza gazelor din aerul expirat . . . 591
  - Principii fizice utilizate la analiza gazelor din aerul expirat . . . 595
  - Spectrometrul de masă . . . 598
- Definiţia insuficienţei respiratorii şi clasificarea formelor de insuficienţă . . . 600
  - Clasificarea formelor de insuficienţă respiratorie după *Brauer* şi *Knipping* . . . 600
    - Tulburările de ventilaţie . . . 600
    - Creşterea excesivă a spaţiului mort funcţional . . . 601
    - Scurtcircuitul vascular . . . 602
    - Tulburările de difuziune . . . 602
  - Clasificarea formelor de insuficienţă după *Cournand* . . . 604
  - Clasificarea după efectele insuficienţei respiratorii . . . 605
- Concluzii . . . 606
- Bibliografie . . . 606

Rinichiul de H. GÖTZE . . . 625

- Observaţii preliminare . . . 625
- Eliminarea substanţelor solvite . . . 627
  - Proba de diluţie şi concentraţie Volhard . . . 628
  - Controlul bilanţului acido-bazic . . . 630
  - Eliminarea componentelor celulare . . . 633
- Determinarea filtratului glomerular . . . 634
  - Clearance-ul creatininei . . . 634
  - Clearance-ul ureei . . . 636
  - Clearance-ul inulinei . . . 636
- Metode de clearance pentru determinarea fluxului plasmatic renal total . . . 638
  - Metoda de determinare după Smith şi colab. . . . 639
  - Tehnica de efectuare a clearance-ului . . . 639
  - Valorile normale ale determinărilor de clearance . . . 640
- Rezultatul determinărilor clasice de clearance pentru inulină şi PAH în diferite boli renale . . . 641
  - Glomerulonefrita . . . 642
  - Sindromul nefrotic . . . 643
  - Diabet cu sau fără nefropatie . . . 644
  - Hipertensiunea arterială esenţială . . . 645
  - Pielonefrita . . . 645
  - Insuficienţa renală acută . . . 646
  - Influenţa medicamentelor asupra rezultatelor determinărilor de clearance . . . 647
- Alte metode pentru determinarea clearance-ului . . . 648
  - Procedee asemănătoare determinărilor de clearance . . . 648

Pag.

  - Clearance-ul cu roşu-fenol . . . 649
- Probe funcţionale renale speciale . . . 649
  - Capacitatea maximă de secreţie tubulară . . . 649
  - Capacitatea maximă de reabsorbţie tubulară . . . 650
  - Clearance-ul apei libere . . . 651
- Punerea în evidenţă a unei hipertensiuni arteriale de origine renală . . . 652
- Metode cu izotopi pentru explorarea funcţională renală . . . 655
- Bibliografie . . . 656

Sîngele şi sistemul hematopoietic de H. GOLDECK şi A. PAPAGEORGIOU . . . 659

- Introducere . . . 659
- Anemii . . . 659
  - Anemii feriprive . . . 662
  - Anemii sideroacrestice . . . 673
  - Anemii prin carenţă de vitamină B_{12} . . . 675
  - Anemii hemolitice . . . 686
  - Anemii infecţioase şi tumorale . . . 697
- Hemoblastoze . . . 699
  - Leucoze . . . 700
  - Polycythaemia vera . . . 705
  - Eritroblastoza . . . 707
- Bolile hipo- şi aplastice ale măduvei osoase . . . 707
  - Agranulocitoza şi trombocitopenia . . . 707
  - Osteofibroza şi mielofibroza . . . 707
  - Anemii aplastice . . . 709
  - Panmieloftizia . . . 710
  - Agranulocitoza . . . 711
- Sindromul hemoragic . . . 713
  - Fiziologia hemostazei . . . 713
  - Sindroame hemoragice trombocitare . . . 718
  - Sindroame hemoragice plasmatice. Coagulopatii . . . 721
  - Sindroame hemoragice vasculare . . . 725
- Tromboza . . . 726
- Bibliografie . . . 727

Citodiagnosticul de A. PAPAGEORGIOU . . . 732

- Introducere . . . 732
- Bazele citodiagnosticului . . . 732
- Rezultate . . . 734
- Recoltarea materialului . . . 739
  - Sputa . . . 739
  - Secreţia bronşică . . . 739
  - Esofagul . . . 740
  - Stomacul . . . 741
  - Regiunea duodenală . . . 742

Pag.

  - Colonul 742
  - Rinichiul şi căile urinare excretoare 742
  - Puncţiile în tumori şi în ganglioni limfatici 743
  - Carcinomul mamar 743
  - Puncţiile în glanda tiroidă 743
  - Revărsatele pleurale şi peritoneale 743
  - Evidenţierea celulelor tumorale în sîngele circulant 744
- Prelucrarea produselor patologice de cercetat 744
  - Frotiurile 744
  - Tehnica „en bloc" 744
  - Filtrul „Millipore" 745
  - Fluorocromarea cu tetraciclină 745
- Coloraţii 747
  - Coloraţia Papanicolaou 747
  - Fluorocromarea cu acridin oranj 747
- Bibliografie 748

Grupa bolilor reumatismale de H. HARDERS 750

- Modificările proteinelor plasmatice în cursul bolilor reumatismale 750
- Date serologice 751
- Bibliografie 757

Sistemul nervos de R. JANZEN 758

- Lichidul cefalorahidian 758
  - Puncţia lombară 759
  - Puncţia suboccipitală 760
  - Identificarea lichidului extras 761
  - Determinarea presiunii L.C.R. 761
  - Cercetarea circulaţiei L.C.R. prin canalul spinal 761

Pag

  - Contraindicaţiile puncţiei pentru extragerea de L.C.R. 762
  - Numărătoarea celulelor şi citodiagnosticul 762
  - Cercetarea chimică a L.C.R. 763
- Sistemul neuromuscular 765
  - Observaţii preliminare fiziologice 766
  - Electromiografia 766
    - Electromiograma normală 768
    - Bazele modificărilor patologice ale EMG 768
    - Poziţia şi interpretarea electromiografiei în bolile interne 770
  - Diagnosticul electromiografic al excitabilităţii 772
    - Măsurarea vitezei de conducere în nervii senzitivi 772
    - Excitaţiile în serie 773
  - Teste farmacologice şi cercetări de metabolism pentru diagnosticul bolilor neuromusculare 773
    - Metode farmacologice 773
    - Cercetări chimice de laborator 774
  - Electroencefalografia 775
    - Elementele esenţiale ale EEG normale 776
    - Electroencefalograme anormale 777
    - Electroencefalograme patologice 778
    - Metode de provocare 779
    - Indicaţiile electroencefalografiei în bolile interne 779
    - Exemple pentru controlul evoluţiei prin EEG 780
- Vascularizaţia generală şi locală a creierului 780
- Bibliografie 782
- Index alfabetic 785

Lista colaboratorilor

Balzereit, F.. Dr., Wissenschaftlicher Assistent der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Bartelheimer, Heinrich, Prof. Dr., Direktor der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Bolt, Wilhelm, Prof. Dr., Oberarzt der Medizinischen Universitäts-Klinik Köln-Lindenthal

Brune, G., Dr., Wissenschaftlicher Assistent der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Bushart, W., Dr., Wissenschaftlicher Assistent der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Donat, Klaus, Prof. Dr. Oberarzt der II. Medizinischen Universitäts-Klinik und Poliklinik — Kreislaufabteilung — Hamburg-Eppendorf

Götze, Herbert, Priv.-Doz. Dr., Oberarzt der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Goldeck, H., Prof. Dr., Chefarzt der Medizinischen Abteilung im St.-Joseph-Stift Bremen

Harders, Harald, Prof. Dr. Leit. Oberarzt der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Janzen, Rudolf, Prof. Dr. med. Dr. phil. Direktor der Neurologischen Universitäts-Klinik und-Poliklinik Hamburg-Eppendorf

Krentz, K., Priv.-Doz. Dr., I. Medizinische Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Kühnau jr., J., Dr., Wissenschaftlicher Assistent der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Kuhlencordt, Friedrich, Prof. Dr., Abteilungsvorsteher in der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Lorentz, K., Dr., Oberarzt der I. Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Lübeck

Müller-Wieland, K., Priv.-Doz. Dr., Oberarzt der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Papageorgiou, Agis, Priv.-Doz. Dr., I. Medizinische Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf. Jetzt: Hamburg 33, Fuhlsbüttler Strasse 151

Ritter, Ulrich, Prof. Dr., Direktor der I. Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Lübeck

Tänzer, A., Prof. Dr., Abteilungsvorsteher der Neuroradiologischen Abteilung der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Tamm, Jürgen, Prof. Dr., Oberarzt der II. Medizinischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Zschocke, S., Dr., Wissenschaftlicher Assistent der Neurologischen Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf

Lista abrevierilor

ACTH	hormon adrenocorticotrop
ADH	hormon antidiuretic (adiuretină, vasopresină)
AGT	activitate gonadotropică totală
ALD	aldolază
BEI	iod extractibil din butanol
BSP	bromsulfaleină
17-CGS	17-cetogensteroizi
17-CS	17-cetosteroizi
CPK	creatinfosfokinază
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CSR	corticosuprarenala
DAP	dihidroxiacetonfosfat
DHA	dehidroepiandrosteron
DIT	diiodtirozină
DPN	difosfopiridin-nucleotid (= NAD)
DPNH	DPN redus
FA	fosfataza alcalină
FDP	fructozo-1,6-difosfat
F-1-PA	fructozo-1-fosfataldolază
FSH	hormon foliculostimulant
GAD	glicerinaldehid-3-fosfat
GDH	glutamatdehidrogenază
GLDH	glicerofosfatdehidrogenază
G-6-PDH	glucozo-6-fosfat-dehidrogenază
HCG	gonadotropină corială umană (Human Chorionic Gonadotropin)
ICDH	izocitrin-dehidrogenază
ICSH	celule interstițiale ale hormonului stimulant (=LH)
IDH	izocitrat-dehidrogenază
ILA	activitate asemănătoare insulinei (Insulin-like Activity)
LAH	lobul anterior al hipofizei
LAP	leucinaminopeptidază
LDH	lactatdehidrogenază
LE	lupus eritematos
LH	hormon luteinizant (=ICSH)
LH-RF	LH Releasing Factor
LPH	lobul posterior al hipofizei
LTH	hormon luteinotrop (prolactină)
MB	metabolism bazal
MDH	maltatdehidrogenază
MIT	monoiodtirozină
MSH	hormonul stimulant al melanocitelor
MSR	medulosuprarenala
NAD	nicotinamidadenindinucleotid
NADH	NAD redus
NADP	nicotinamidadenindinucleotid-fosfat
NADPH	NADP redus
OCT	ornitin-carbonil-transferază
17-OHCS	17-hidroxicorticosteroizi
PBI	iod legat de proteine
PFA	fructozo-1-fosfat-aldolază
RFW	Rapid Filling Wave
RPS	reacția Porter-Silber

SAG	sindrom adrenogenital
SDH	sorbitdehidrogenază
STH	hormon somatotrop (hormon de creştere)
T_3	triiodtironină
T_4	tiroxină
TGO	transaminaza glutamatoxal-acetică
TGP	transaminaza glutamatpiruvică
TPN	tripirimidin-nucleotid (= NADP)
TPNH	TPN redus
TSH	hormon stimulant tiroidian (tireostimulină)
U.K.A.	unitate King-Armstrong

Hipotalamus

— Lobul anterior al hipofizei

de J. TAMM, Hamburg

Observații preliminare

Lobul anterior al hipofizei (LAH), ca organ superior de comandă, produce o gamă variată de hormoni, care, deși din punct de vedere chimic sînt toți de natură proteică (proteohormoni), diferă considerabil între ei ca structură și ca mod de acțiune. Un diagnostic funcțional complet al LAH necesită o aparatură complexă de laborator. Deoarece nu este posibilă dozarea chimică a diferiților hormoni ai LAH trebuie să se recurgă la metode biologice, mai mult sau mai puțin sigure. În ultimul timp, au fost puse la punct, pentru un număr dintre acești hormoni proteici, metode radioimunologice de dozare (vezi p. 30), care au dat în parte rezultate bune. O altă dificultate destul de mare pentru diagnostic rezultă din faptul că reglarea excreției celor mai mulți, dacă nu a tuturor hormonilor LAH, este sub comanda unor substanțe provenite din zonele imediat învecinate cu hipotalamusul (de ex., din eminența mediană). Sînt în curs cercetări privitoare la natura chimică și specificitatea biologică a acestor *„releasing factors“* (factori de declanșare) hipotalamici (vezi p. 23), însă rezultatele lor nu au depășit stadiul preliminar. În prezent noi nu dispunem încă de teste neuroendocrine sigure pentru practica clinică. Testele indirecte, recomandate în trecut pentru depistarea tulburărilor sistemului endocrin cu determinism hipotalamic, sînt cu totul nespecifice și de aceea nu ne vom ocupa de ele. În cazurile în care se presupun asemenea tulburări, este mai avantajos să se controleze funcționarea LAH, respectiv funcția glandelor dependente de el.

În cele ce urmează se discută pe scurt diferiții hormoni produși de LAH și se analizează posibilitățile diagnostice, în măsura în care este necesar în cadrul acestei lucrări.

Adrenocorticotropina (ACTH)

ACTH este un polipeptid în formă de lanț format în celulele bazofile ale LAH, compus din 39 de aminoacizi (34). Acțiunea biologică a acestui hormon este legată de aminoacizii 1—23, așa cum s-a dovedit prin preparatele sintetice (60). După cum se vede în fig. 1, structura adrenocorticotropinei sintetice concordă cu α-MSH, în ceea ce privește aminoacizii 1—13. Aceasta explică acțiunea melanocitostimulantă a ACTH.

Lizina-Vasopresina

Cis.Tir.Fen.Glu(NH_2).Asp(NH_2).Cis.Pro.Liz.Gli-NH_2

α-*MSH*
Acetil.Ser.Tir.Ser.Met.Glu.His.Fen.Arg.Tri.Gli.Liz.Pro.Val-NH_2

β-*CRF*

Acetil.Ser.Tir.Cis.Fen.His.[Asp-(NH_2).Glu(NH_2)]Cis.(Pro.Val).Liz.Gli-NH_2

β^{1-24}*Corticotropină (Schwyzer și Sieber)*
H.Ser.Tir.Ser.Met.Glu.His.Fen.Arg.Tri.Gli.Liz.Pro.Val.Gli.Liz-Liz.Arg.Arg.Pro.
1
Val.Liz.Val.Tir.Pro-OH
24

Fig. 1. — Secvența aminoacizilor din vasopresină, MSH, CRF și β-corticotropina sintetică.

Rolul principal al ACTH este stimularea biosintezei cortizolului, produs de corticosuprarenală (CSR). Concentrațiile de ACTH plasmatic necesare sînt extrem de reduse. Din acest motiv, dozarea de ACTH în plasma oamenilor sănătoși nu s-a putut efectua decît foarte recent, după elaborarea unor metode suficient de sensibile.

Mecanismele de reglare ale LAH și CSR sînt prezentate schematic în fig. 2, care înfățișează un circuit de reglare, în care sînt integrați centrii hipotalamici supraordonați hipofizei. În hipotalamus sînt integrate un număr mare de impulsuri nervoase stimulatoare și inhibitoare, provenite de la periferie, precum și din zonele superioare ale sistemului nervos central, și care trec prin sistemul limbic; vezi bibliografia la *Tamm* (61). Eminența mediană comandă pe cale umorală eliberarea de ACTH, prin așa-numiții *„corticotropin releasing factors“* (CRF) (25) (factori de eliberare a corticotropinei). β-CRF este prezentat în figura 1. El are o anumită asemănare cu α-MSH, precum și cu vasopresina produsă de lobul posterior al hipofizei (57). Cu cît se mărește concentrația de cortizol în plasmă, cu atît crește inhibiția eliberării de CRF din hipotalamus și consecutiv crește inhibiția secreției de ACTH de către LAH, pînă în momentul în care concentrația de cortizol din plasmă a revenit la nivelul fiziologic necesar, stabilit de „termostatele“ hipotalamice. În experiențele pe animale, acest proces poate fi urmărit în mod clar, pe baza activității în creștere sau în scădere a CRF din eminența mediană (63, 64). Tipul circuitului de reglare descris, în care concentrația produsului final inhibă reacția inițială, este denumit prin termenul de mecanism de conexiune inversă (*feed-back*) negativ. Situațiile de *stress*, de exemplu narcoza și intervențiile chirurgicale, pot anihila acest mecanism de reacție și pot provoca o stimulare considerabilă a secreției de CRF, de ACTH și de cortizol (61).

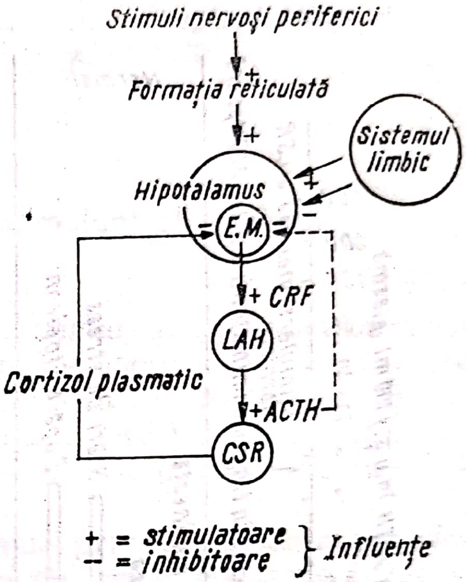


Fig. 2. — Schemă simplificată privind reglarea sistemului lob anterior al hipofizei-corticosuprarenală.

Nivelul față de care se efectuează reglarea de către centrul de control hipotalamic, variază întrucîtva, cu o ritmicitate de 24 de ore. Datorită acestui ritm, sistemul LAH-CSR are dimineața o activitate mărită, iar seara o activitate redusă (vezi p. 105). Ca urmare, concentrația de ACTH în plasma umană este mai mare în jurul orei 6 dimineața decît în jurul orei 18, respectiv către orele 24 (43, 54). În sindromul Cushing datorită hiperplaziei bilaterale a CSR, sensibilitatea centrului de control, în ceea ce privește acțiunea inhibitoare a cortizolului plasmatic, se reduce, iar ritmul diurn al secreției de ACTH este anulat (43, 54). Se ajunge astfel la o hipersecreție moderată dar constantă de ACTH, via CRF, cu o stimulare crescută a CSR. Dată fiind sensibilitatea redusă a aparatului de control hipotalamic, în prezența unui sindrom Cushing sînt necesare doze crescute de steroizi exogeni pentru a se frîna secreția de ACTH (vezi p. 111). În sindromul Cushing, consecutiv hiperplaziei bilaterale a CSR, se constată în plasmă — după cum este de așteptat — o activitate întrucîtva crescută a ACTH (vezi fig. 3) [*Ney* și colab. (43), *Retiene* și colab. (54); pentru bibliografie suplimentară, vezi *Tamm* (61)].

Ritmul diurn al secreției de ACTH este anulat după un tratament cu corticosteroizi. Pe de altă parte, în cazurile de boală Addison tratate, concentraţiile crescute de ACTH în plasmă prezintă variaţiile diurne normale (55).

Valori extrem de ridicate ale ACTH se întîlnesc în tumorile reactive ale LAH, după suprarenalectomia bilaterală, executată pentru un sindrom Cushing (fig. 3) ; valori foarte mari se întîlnesc şi în cazul tumorilor primare ale LAH, secretoare de ACTH şi MSH, precum şi în cazul anumitor procese neoplazice extrahipofizare (carcinoame bronşice etc.).

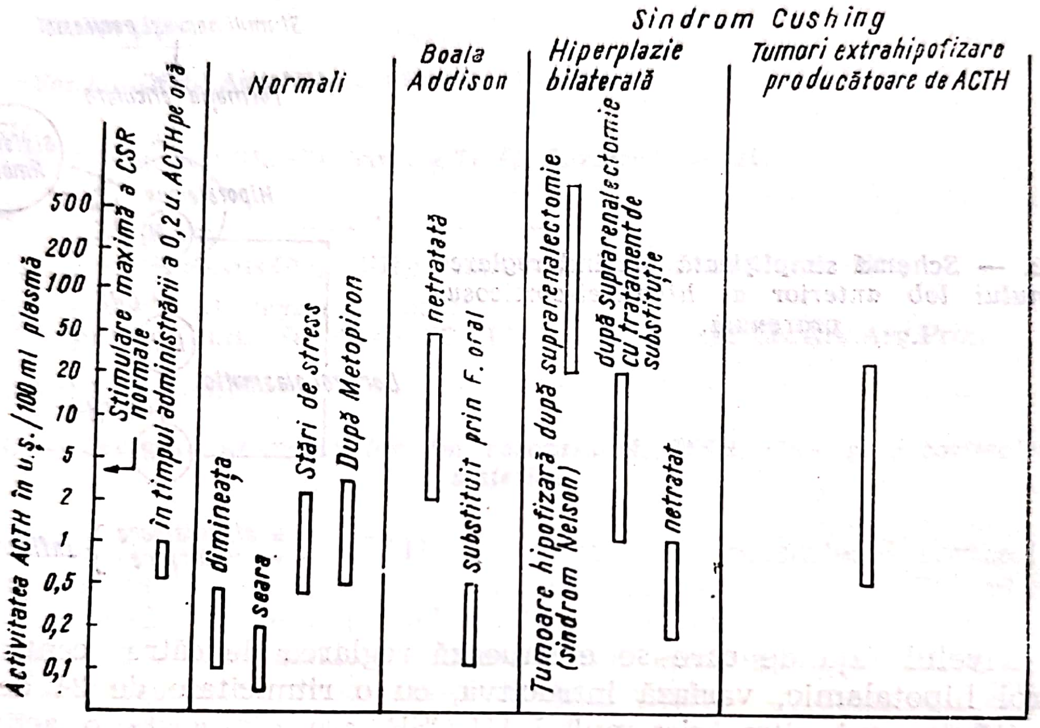


Fig. 3. — Concentraţiile de ACTH în plasmă (după *Liddle* şi colab. şi *Pfeiffer* şi colab.)

Pentru diagnosticul funcţional curent, metodele actuale de dozare a ACTH în plasmă nu sînt încă adecvate. De asemenea, sînt prea costisitoare metodele biologice de dozare, utilizate pînă în prezent (scăderea acidului ascorbic în corticosuprarenala şobolanilor, denumit „testul Sayer", producţia de steroizi *in vitro* a CSR de şobolan sau „testul Saffran-Schally" ; producţia de steroizi *in vivo* a şobolanilor hipofizectomizaţi sau trataţi cu steroizi sau „testul Lipscomb-Nelson" etc.) [vezi bibliografia la *Fisher* (19) şi *Pfeiffer* şi colab. (48)]. Sensibilitatea cea mai mare o are testul Lipscomb-Nelson (23, 37,) cu ajutorul căruia se pot doza cantităţi între 0,005 şi 0,5 u.ş. de ACTH. Dozarea de ACTH în urină dă rezultate nesigure, deoarece el este în mare măsură inactivat, încă înainte de a ajunge în urină.

Este probabil că se vor găsi şi pentru ACTH metode de testare radioimunologică (principiul este expus la p. 30), care să poată fi generalizate. Acest lucru ar constitui un progres în diagnosticul endocrin funcţional, prin faptul că ar înlesni mult diferenţierea între hiperfuncţia şi hipofuncţia sistemului LAH-CSR.

Posibilităţile unui diagnostic funcţional privind LAH şi CSR, realizat pe cale indirectă, cu ajutorul testului la metopiron, sînt discutate în capitolul asupra cortexului suprarenal (vezi p. 113).

Gonadotropine

(Hormonul foliculostimulant: FSH; hormonul stimulant al celulelor interstiţiale: ICSH; hormonul luteinizant: LH)

Cunoştinţele noastre privitoare la reglarea gonadotropinelor hipofizare umane, prezintă încă foarte multe lacune. Acelaşi lucru este valabil şi în ce priveşte structura lor chimică (5). Pe de altă parte, măsurarea activităţii gonadotrope urinare totale (AGT) are o mare importanţă pentru diagnostic, ceea ce ne face să ne ocupăm de această problemă.

Deşi rezultatele experienţelor pe animale privind reglarea gonadotropinelor hipofizare nu pot fi transpuse la om decît cu mare rezervă, s-a ajuns totuşi la cîteva constatări care par a avea o semnificaţie mai generală. Astfel, se poate considera drept sigur faptul că gonadotropinele lobului anterior al hipofizei sînt supuse influenţei unor *releasing factors* (factori de declanşare) (13, 44), dintre care, pînă în prezent, cel mai bine cunoscut este LH-RF (39, 58). Formarea acestor substanţe are loc, ca şi aceea a CRF, în regiunea eminenţei mediane. În cursul estrului la şobolan, se pot constata în mod clar variaţii ale activităţii LH-RF (51). Dintre toţi hormonii sexuali, estradiolul inhibă în cea mai mare măsură eliminarea de LH. Progesteronul şi testosteronul sînt eficienţi în doze mai mici, numai dacă se administrează concomitent şi estrogeni (39). De exemplu, la oile ovariectomizate, în anumite condiţii, progesteronul poate provoca o creştere trecătoare a eliminării de gonadotropine (16). Fără îndoială că impulsurile nervoase de origină centrală şi periferică influenţează în mod hotărîtor centrii de comandă ai gonadotropinelor (18). Inhibarea eliminării LH-RF şi a LH sub influenţa estradiolului, determină concomitent o creştere a conţinutului de prolactină (LTH) în LAH (31). LH-RF acţionează în acelaşi timp ca inhibitor al formării de prolactină (59). Acţiunea estradiolului asupra eliminării de LH pare să se exercite în mod preponderent prin zona eminenţei mediane, în care se formează LH-RF, cu toate că nu se poate exclude şi o acţiune directă asupra LAH (10).

Deşi pare să existe şi pentru FSH un *releasing factor* hipotalamic (40, 42), nu se cunosc decît puţine fapte sigure cu privire la acest mecanism. Pentru inhibarea FSH hipofizar, sînt necesare desigur doze mai mari de estradiol decît pentru LH, respectiv pentru ICSH (46). Desfășurarea ciclului menstrual prin conlucrarea diferitelor circuite de reglaj menționate pe scurt mai sus, constituie încă din punct de vedere practic o problemă complet neclarificată.

După cum se subliniază în monografia lui *Apostolakis* și *Voigt* (5), nu se cunosc încă amănunte privitoare la structura fină a hormonilor gonadotropi. Nu există încă nici un indiciu că gonadotropinele extrase din hipofiza umană (8) ar fi întrutotul identici cu complexul de proteohormoni eliminat prin urină și care posedă activitate gonadotropă. Ceea ce se știe este că gonadotropinele conțin diferite zaharuri, hexozamine și acid sialic (5), care au un rol esențial în activitatea hormonală. Ca valoare a greutății moleculare a ICSH uman, *Li* (35) dă cifra de 25 000, descriind reziduurile de aminoacizi găsite. Acestea sînt însă singurele amănunte cunoscute. Au fost obținute preparate foarte purificate, în care predomină fie activitatea FSH, fie a ICSH. Pînă în prezent, nu a fost încă posibilă o separare completă între cele două activități. Succesele terapeutice obținute prin utilizarea gonadotropinelor hipofizare umane (4) demonstrează că acești proteohormoni posedă o specificitate de specie.

Pentru diagnosticul endocrinologic clinic nu este încă posibil — și de cele mai multe ori nici important — să se stabilească separat activitatea gonadotropinelor excretate în urină, FSH și ICSH. În general este suficientă dozarea AGT.

În vederea dozării hormonilor gonadotropi se colectează cu atenție urina excretată în 24 de ore. Pe o perioadă destul de îndelungată înaintea dozării, pacientul nu trebuie să primească nici un fel de preparate hormonale, îndeosebi hormoni sexuali (preparate care inhibă ovulația). Alți hormoni, ca de pildă ACTH, respectiv cortizolul, pot influența de asemenea excreția de gonadotropine (12). După colectare, urina trebuie păstrată la + 2° C, dar nu mai mult de 3—4 săptămîni.

Metode de lucru (5)

Cantitatea de urină colectată în 24 de ore se filtrează și, cu acid acetic, se aduce la pH 4,5. Pentru adsorbția gonadotropinelor se adaugă apoi 1 g de caolin la 100 ml urină și se agită amestecul cu o baghetă de sticlă, timp de 2 minute. Se lasă apoi la temperatura camerei, timp de 60 de minute sau se păstrează peste noapte în frigider.

Amestecul de caolin și urină se filtrează, astfel încît pe hîrtia de filtru (Schleicher & Schüll 602 h) se formează o „turtă de caolin" (filtratul se aruncă), care se spală cu apă distilată, pînă cînd filtratul devine incolor (filtratul se aruncă). Eluția gonadotropinei se face cu 2 n $NH_4 \cdot OH$ (10 ml soluție la 1 g de caolin). Se repetă operația, după care se spală caolinul cu 50 ml apă distilată. Filtratele sînt puse laolaltă și sînt aduse la pH 5,5 cu acid acetic, aruncînd caolinul. Precipitarea gonadotropinelor se face prin adăugarea a două volume de acetonă ; amestecul se lasă la +2°C timp de 30 de minute, după care este centrifugat. După aruncarea supernatantului, precipitatul se usucă şi se păstrează la + 2° C, pînă cînd se procedează la testul biologic.

Testul biologic se face pe uterul şoarecilor infantili intacţi, avînd o greutate de 9—11 g ; se administrează timp de 3 zile injecţii subcutanate, cu doze diferite din materialul de cercetat, respectiv dintr-un preparat standard. După sacrificarea şoarecilor în a 4-a zi, uterele preparate cu grijă sînt uscate şi cîntărite. Se recomandă folosirea a cîte 4 animale pentru fiecare doză. Nu este locul aci pentru expunerea în amănunt a standardizării hormonilor gonadotropi sau a bazelor statistice folosite pentru calcularea activităţii lor. Pentru aceasta recomandăm monografia citată mai înainte (5). Încercările de a se doza hormonii gonadotropi pe cale imunologică au dus iniţial la anumite progrese, numai în cazul hormonilor gonadotropi corionici (HCG) ; pe această cale s-au putut identifica excreţia crescută a HCG în timpul gravidităţii (5).

Tabelul I dă o privire generală asupra activităţii gonadotropinelor (AGT) din urină la persoanele normale, precum şi în cîteva boli tipice, însoţite de excreţii crescute sau scăzute.

TABELUL I

Excreţia hormonilor gonadotropi (HMG = human menopausal gonadotropin)

Persoane normale	Gonadotropine (Unit. HMG/24 de ore)
a) Copii	2
b) Femei cu cicluri menstruale:	
— faza foliculară şi luteală	4–20
— mijlocul ciclului	pînă la 40
c) Femei la menopauză	35–158
d) Bărbaţi	4–20
Eunucoidism idiopatic şi panhipopituitarism	<4
Înainte de castrare	7,6
La două luni după castrare	48,0
Sindrom Klinefelter	20–120
Criptorhism (perioada postpubertară)	<4–50
Sindrom Turner (perioada postpubertară)	×55
Anorexie nervoasă (netratată)	<4, în 65% din cazuri 4–8 în 35% din cazuri

La copiii sănătoşi nu se găsesc gonadotropine în urină. La fete, gonadotropinele pot fi măsurate între 9 şi 13 ani, iar la băieţi între 10 şi 14 ani. Femeile care au cicluri menstruale prezintă în general un ritm tipic al excreţiei de gonadotropine, cu un maximum în timpul fazei ovulatorii (38). După menopauză, din cauza dispariţiei aproape totale a estrogenilor ovarieni, apar cantităţi crescute de gonadotropine (vezi tabelul I), care pot varia considerabil de la o zi la alta (11).

În general, la bărbaţii sănătoşi nu se constată o variaţie importantă a excreţiei de gonadotropine ; această excreţie se măreşte moderat în deceniile mai tîrzii, fără a atinge însă valori comparabile cu cele din postmenopauza femeilor.

În cadrul diagnosticului funcţional endocrin, dozarea gonadotropinelor în urină prezintă importanţă în primul rînd pentru diferenţierea tulburărilor gonadice primare faţă de cele secundare. Se consideră în general că o hipofuncţie primară a gonadelor este însoţită de o excreţie crescută a gonadotropinelor, în timp ce o insuficienţă secundară, de origină hipotalamo-hipofizară este însoţită de o excreţie redusă a gonadotropinelor. În tabelul I sînt prezentate tablouri clinice tipice pentru ambele categorii. Sindromul Klinefelter, sindromul Turner precum şi sindromul de post-castraţie sînt exemple de procese hipofuncţionale primare de origine gonadală, prezentînd de cele mai multe ori o excreţie crescută a gonadotropinelor. Fenomenul opus se observă în cazul tulburării producţiei de gonadotropine, datorită panhipopituitarismului, respectiv eunucoidismului idiopatic. Criptorhismul prezintă valori foarte variabile ale gonadotropinelor ; astfel încît încadrarea acestui tablou clinic este dificilă. Un bun exemplu de hipofuncţie de origine centrală a producţiei de gonadotropine este anorexia nervoasă. După un tratament adecvat, excreţia de gonadotropine revine de cele mai multe ori la valori normale (5).

În cazul unei maturări sexuale precoce, dozarea gonadotropinelor permite, de asemenea, să se stabilească în ce măsură este sau nu vorba de o pubertate precoce adevărată. Aceasta prezintă valori ale gonadotropinelor corespunzătoare valorilor întîlnite la adulţi ; dimpotrivă — abstracţie făcînd de tabloul clinic diferit — o pseudopubertate precoce de cauză periferică (sindrom adrenogenital, tumori ale celulelor interstiţiale etc.) nu este însoţită niciodată de niveluri măsurabile ale gonadotropinelor urinare.

Formarea de gonadotropine în afara hipofizei are loc în mod fiziologic, în timpul sarcinii, în placentă. Această gonadotropină corionică (HCG) atinge în urină valoarea maximă între a 60-a şi a 80-a zi de graviditate, ajungînd pînă la 100 000 U/24 ore (5). Mai tîrziu, excreţia scade la 9 000—11 000 U./24 ore. Dacă excreţia de HCG rămîne ridicată şi după naştere, medicul trebuie să se gîndească la o molă veziculară, respectiv la un corioepiteliom.

La bărbaţi, prezenţa unui corioepiteliom testicular duce la o creştere considerabilă a excreţiei de HCG. În două cazuri cu metastaze hormonal active, după extirparea testiculului afectat, s-au găsit peste 154 000, respectiv peste 164 000 de U. HCG în urina colectată din 24 de ore. Comportarea excreţiei de gonadotropină în cursul administrării unui tratament citostatic indică reuşita sau nereuşita acestuia.

La băieţi se întîlnesc cazuri rare de pubertate precoce datorite unui hepatoblastom, care produce HCG (28). În cazul unui băiat de

4 ani, explorat recent, s-a constatat în urină o activitate gonadotropinică de 218 U.HMG/24 ore. La adulţi se pot întîlni tumori care produc HCG, localizate în glandele mamare, precum şi în melanoamele sau carcinoamele CSR (5).

Un capitol încă puţin cercetat — din motive metodologice —este acela al distribuţiei diferite a activităţilor FSH, ICSH, respectiv LH, în tulburările sistemului gonadotropine-gonade. Din această cauză, trebuie considerată deschisă întrebarea dacă tabloul clinic prezentat de pildă de aşa-numitul eunucoidism fertil, are la bază o carenţă selectivă de ICSH.

Hormonul somatotrop (STH)

O dată cu obţinerea extractelor de STH foarte active, din hipofizele umane (49) şi o dată cu primele succese terapeutice obţinute prin utilizarea acestor preparate în stările carenţiale de STH (6, 50), cunoştinţele noastre cu privire la fiziologia şi fiziopatologia hormonului somatotrop s-au extins considerabil. Abstracţie făcînd de acromegalie şi de hipopituitarism, în viitor dozarea STH în plasma umană va căpăta o importanţă tot mai mare şi în numeroase tulburări patologice ale metabolismului, ca de exemplu în diabetul zaharat.

Hormonul somatotrop uman este un hormon cu specificitate de specie. În comparaţie cu STH al altor specii, el are — ca şi STH al maimuţei — o greutate moleculară relativ mai mică, de circa 21 000, precum şi o secvenţă întrucîtva diferită a aminoacizilor (3, 36, 45). Structura secundară şi terţiară a STH uman prezintă, de asemenea, deosebiri faţă de structura secundară şi terţiară a STH al altor specii de animale.

Există indicaţii că excreţia de STH a LAH este supusă şi ea unui control umoral, de felul celui descris pentru ACTH şi gonadotropine (15, 53). În plasma umană STH pare să fie transportat cuplat cu o α_2-macroglobulină (26).

STH este hormonul cu acţiunea anabolică cea mai puternică. El favorizează pătrunderea aminoacizilor în celulă, precum şi încorporarea proteinelor (32). Acţiunea STH se exercită direct asupra mecanismelor de bază ale proteinosintezei, de pildă asupra ribozomilor (33). La om, administrarea de STH uman duce la o creştere în sînge a acizilor graşi liberi, a acidului citric şi a acidului piruvic (7, 27). Se produce o retenţie de azot, fosfor şi natriu, precum şi creşterea eliminării de calciu. După o administrare mai îndelungată, creşte nivelul fosforului în sînge.

Toate acţiunile însoţite de hipoglicemie sau de perturbarea utilizării glucozei la periferie, provoacă stimularea excreţiei de STH (tabelul II) (29, 56). Este de notat faptul că excreţia de STH declanşată de hipoglicemie este redusă sau suprimată, dacă se aplică un tratament cu corticosteroizi (21).

Dozarea STH în urină, la fel ca şi a ACTH, nu s-a putut realiza cu succes pînă în prezent. Identificarea hormonului în sînge este prea costisitoare pentru un laborator de endocrinologie cu o dotare obişnuită. Dozarea biologică a activităţii STH se poate face pe diferite căi. Metoda cea mai cunoscută este aceea a testului tibiei de şobolan, în care se măsoară diametrul cartilagiului epifizar al tibiei şobolanilor infantili hipofizectomizaţi, după administrarea unor preparate conţinînd doze diferite de STH (17). Un alt test, mai sensibil şi, după cît se pare, tot atît de specific pentru STH, măsoară, în funcţie de doza administrată, încorporarea sulfului marcat în cartilajul costal al şobolanilor hipofizectomizaţi (14). Testele mai sus amintite sînt în general prea puţin sensibile pentru dozările de STH în plasma umană. Pentru aceste dozări, procedeele imunologice sînt mai adecvate. O specificitate mai mare decît testele de inhibare a hemaglutinării (52), descrise iniţial, au determinările radioimunologice (30, 62).

TABELUL II

Concentraţiile hormonului somatotrop în sînge la om (după Hunter şi Greenwood)

	STH mμg/ml	Numărul persoanelor
Sînge din cordonul ombilical	49,7 ± 57,8	10
Copii (1 an)	18,6±12,5	10
Copii (1–8 ani)	8,5± 7,8	26
Copii (9–10 ani)	2,8±2,8	14
Copii (11–17 ani)	14,0±13,4	34
Adulţi (24–68 ani)	0,55±0,68	18
Acromegalie (activă şi inactivă)	72,3±69,3	23
		Glicemia
După 12 ore de inaniţie	1,7	66
1 g tolbutamidă i.v.:		
30 minute	3,4	32
60 minute	31,0	50
90 minute	7,5	53
După 12 ore de inaniţie	1,2	70
După 2 1/2 ore de activitate fizică	4,6	68
După 100 g glucoză administrată per os	0,9	96

Principiul acestor metode de dozare, care capătă o importanţă din ce în ce mai mare pentru majoritatea proteohormonilor, este următorul (3, 22): se amestecă soluţii cu concentraţii constante de STH marcat cu ^{131}I, precum şi soluţii cu concentraţii constante de ser anti-STH, cu soluţia STH nemarcat, care se testează, după care amestecurile se incubează. Anticorpii prezenţi fixează moleculele de STH, pînă în momentul în care toţi anticorpii sînt saturaţi. Cu cît există mai numeroase molecule de STH nemarcate, cu atît vor fi fixate de anticorpi mai puţine molecule de STH marcate. Complexele anticorpi-STH se pot separa prin electroforeză cromatografie, sau cu ajutorul anticorpilor precipitanţi, putîndu-se măsura ulterior radioactivitatea lor. Conform celor spuse mai sus, radioactivitatea este invers proporţională cu concentraţia de STH nemarcat din soluția testată. Cu ajutorul unor curbe de etalonare, care pot fi întocmite relativ simplu, folosindu-se soluții cu concentrații de STH cunoscute, se poate calcula în cele din urmă conținutul de STH al plasmei cercetate.

În tabelul II sînt sintetizate cîteva rezultate obținute de *Hunter* și *Greenwood* (30). Copiii prezintă un nivel mai ridicat de STH în sînge decît adulții, înregistrîndu-se cîte un maximum în primul an de viață și în timpul perioadei de creștere, dintre 11 și 17 ani. Concentrații deosebit de mari de STH apar în sîngele din cordonul ombilical. Cantitățile maxime de STH se constată în cazurile de acromegalie activă. De cele mai multe ori, formele inactive ale acestei boli, respectiv acromegaliile tratate, nu prezintă un nivel plasmatic crescut de STH (62). Din tabelul II rezultă de asemenea că, după o perioadă mai prelungită de inaniție, la oamenii sănătoși, nivelul de STH în sînge crește față de valorile normale. O hipoglicemie provocată prin administrare de tolbutamidă face ca nivelul sanguin să crească și mai mult. Activitatea musculară provoacă o excreție crescută de STH, chiar fără scăderea glucozei din sînge. Administrarea de glucoză scade nivelul de STH din sînge. Din cele de mai sus rezultă că dozarea conținutului de STH în plasmă trebuie să se facă în condiții standardizate, pentru a se înlătura variațiile de cauză exogenă (24). O probă de încărcare standardizată cu insulină sau cu tolbutamidă este de la sine indicată ca test funcțional pentru excreția de STH (29). Într-adevăr, se știe de multă vreme că în cazurile de diabet zaharat, se poate întîlni o activitate crescută a STH în plasmă (20). Este însă surprinzător faptul că și la pacienți în stadiul de prediabet, s-au constatat concentrații de STH, de aceleași ordine de mărime ca la acromegali (47).

Alți hormoni ai lobului anterior al hipofizei

Ceilalți hormoni ai LAH: hormonul melanocitostimulant (MSH), hormonul tireostimulant (TSH) și hormonul luteinizant (LTH) sau prolactina, sînt amintiți aici pe scurt, numai pentru a nu fi omiși. În ceea ce privește diagnosticul funcțional endocrin, ei nu joacă nici un rol, cel puțin pentru moment.

Structura MSH (α- și β-MSH) a fost descifrată, realizîndu-se și sinteza acestui hormon. Cantități mărite de MSH sînt eliberate de LAH, în toate procesele însoțite de o hipersecreție patologică intensă de ACTH (vezi p. 24). De altfel, nu pare să existe un paralelism strict între producția de ACTH și MSH, așa cum arată experiențele noastre, pe bază de blocare chimică a corticosuprarenalei (1).

Dozarea biologică a TSH în plasmă este încă extrem de nesatisfăcătoare. Aceasta este și motivul pentru care nu se cunosc valori normale sigure. Pe lîngă dificultățile tehnice, există încă și alte elemente neclare cu privire la relațiile de reglare între hipotalamus, LAH și tiroidă. În mod normal, baza comenzii acestui sistem endocrin ar trebui să fie un mecanism de conexiune inversă (*feed-back*) negativ. S-a constatat însă că, în numeroase cazuri de hipertiroidie, se poate identifica un factor tireostimulant cu acțiune prelungită, care este o 7 S-gamma-globulină și care, în mod evident, nu este identică cu TSH (41). În afară de aceasta, formarea acestui factor nu pare să fie neapărat legată de

LAH (41). Înainte de a dispune de alte fapte certe cu privire la aceste substanțe tireostimulante diferite, este imposibil să se elaboreze metode pentru dozarea lor, utilizabile în diagnostic.

Hormonul luteinizant (LTH) sau prolactina, dirijează la femeie funcționarea corpului galben și lactația. Rolul LTH la bărbați este încă neclar. Importantă este constatarea recentă a lui *Apostolakis* (2), că LTH produs de bărbat este un hormon independent, care nu are nimic comun cu STH. Posibilitatea de a se obține din hipofiza umană preparate de LTH cu o activitate intensă va duce în viitor la utilizarea dozării de LTH în scop diagnostic.

Bibliografie

1. *Akinci, T., M. Apostolakis, J. Tamm :* The effect of 11 β-hydroxylase blocking substance, SU 4885, on the urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids, and of melanocyte stimulating hormone-like activity. Acta endocr. (Kbh.) 39 (1962), 253.
2. *Apostolakis, M. :* The extraction of prolactin from human pituitary glands. Acta endocr. (Kbh.), 49 (1965), 1.
3. *Apostolakis, M. :* Das Wachstumshormon (STH) beim Menschen. Med. Mschr. (1966), 55.
4. *Apostolakis, M., G. Bettendorf, K. D. Voigt :* Klinisch-experimentelle Studien mit menschlichem hypophysärem Gonadotropin. Acta endocr. (Kbh.), 41 (1962), 14.
5. *Apostolakis, M., K. D. Voigt :* Gonadotropine. Thieme, Stuttgart 1965.
6. *Beck, J. C., E. E. McGarry, I. Dyrenfurth, E. H. Venning :* Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. Science 125 (1957), 884.
7. *Beck, J. C., E. McGarry, I. Dyrenfurth, R. O. Morgen, E. D. Bird, E. H. Venning :* Primate growth hormone studies in man. Metabolism 9 (1960), 699.
8. *Bettendorf, G., M. Apostolakis, K. D. Voigt :* Darstellung von Gonadotropin aus menschlichen Hypophysen. Acta endocr. Kbh.) 41 (1962), 1.
9. *Bierich, J., M. Apostolakis :* Persönl. Mitteilung (1965).
10. *Bogdanove, E. M. :* Direct gonad-pituitary feedback. Endocrinology 73 (1963), 696.
11. *Brown, P. S. :* Urinary gonadotrophins in postmenopausal women. J. Endocr. 25 (1963), 427.
12. *Brown, P. S., A. R. Thorburn, J. Cooks :* Urinary gonadotrophin excretion during treatment with corticotrophin. J. Endocr. 28 (1963), 125.
13. *Campbell, H. J., G. Feuer, G. W. Harris :* The effect of intrapituitary infusions of median eminence and other brain extractes on anterior pituitary gonadotropic secretion, J. Physiol. (Lond.) 170 (1964), 474.
14. *Collins, E. J., V. F. Baker :* Growth hormone and radiosulfate incorporation. I. A new assay method for growth hormone. Metabolism 9 (1960), 556.
15. *Deuben, R. R., J. Meikes :* Stimulation of pituitary growth hormone release by a hypothalamic extract in vitro. Endocrinology 74 (1964), 408.
16. *Ellington, E. F., A. N. Contopoulos, M. T. Clegg :* Progesterone regulation of the production and release of pituitary gonadotrophins in the gonadectomized sheep. Endocrinology 75 (1964), 401.
17. *Evans, H. M., M. E. Simpson, W. Mark, E. Kibrick :* Bioassay of the pituitary growth hormone. Endocrinology 32 (1943), 13.
18. *Everett, J. W. :* Central neural control of reproductive functions of the adenohypophysis. Physiol. Rev. 44 (1964), 373.
19. *Fisher, J. D. :* Adrenocorticotrophin. În : *Dorfman :* Methods in Hormone Research, vol. II. Academic Press, New York u.London 1962.

Hipotalamus

— Lobul posterior al hipofizei

de J. TAMM, Hamburg

Observații preliminare

Sistemul hipotalamus-lobul posterior al hipofizei (LPH) ocupă atît din punct de vedere anatomic, cît și din punct de vedere fiziologic-funcțional, o poziție specială printre glandele endocrine. După cum se știe, din zona nucleilor paraventriculari și supraoptici ai hipotalamusului, prin tija hipofizară, trec în lobul posterior al hipofizei fibre nervoase, care se termină în vecinătatea capilarelor înconjurate de așa-numitele pituicite ; vezi bibliografie la *Bargmann* (1). Cei doi hormoni secretați de acest sistem, adiuretina (ADH) și oxitocina, se formează în zona nucleilor hipotalamici și de acolo — cuplați cu o lipoproteină — se deplasează în lungul traiectelor nervoase descrise, în lobul hipofizar posterior, unde se constată activitatea cea mai accentuată a ADH și a oxitocinei. Este evident deci că lobul posterior al hipofizei este în primul rînd un loc de depozitare și de tranzit pentru aceste substanțe. Nu se cunoaște încă nimic precis cu privire la mecanismul propriu-zis de secreție al ADH de către lobul posterior al hipofizei — respectiv de tija hipofizară — în circuitul sanguin.

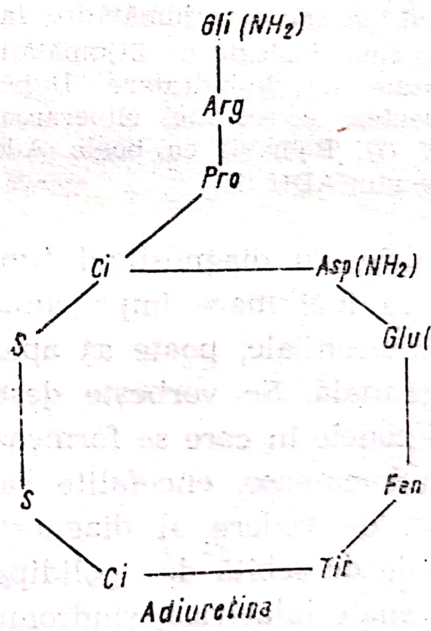


Fig. 4. — *Secvența aminoacizilor conținuți în adiuretină* (vasopresină).

Din punct de vedere chimic, adiuretina este un octapeptid (fig. 4), sintetizat de către *Du Vigneau* (4), în 1953, drept primul proteohormon. Pentru acțiunea adiuretinei este deosebit de importantă puntea disulfidică. Ea intră în contact cu grupele sulfhidrilice ale membranelor celulare, făcînd ca acestea să devină mai permeabile pentru apă. Cel mai important organ efector la acțiunea adiuretinei este tubul renal distal, în mod normal relativ greu permeabil pentru apă. La nivelul acestui tub, adiuretina favorizează așa-numita retroresorbție facultativă a apei. În lipsa acestui hormon, rinichiul nu mai este capabil să producă o urină concentrată.

Eliberarea adiuretinei din glandă este stimulată, atunci cînd osmolaritatea plasmei crește moderat (11). Osmoreceptorii, care percep aceste modificări se află în nucleii mai sus amintiți ai hipotalamusului. Un alt stimulent al secreției de ADH este scăderea rapidă a volumului de plasmă — respectiv a volumului de lichid extracelular — care se poate produce de pildă în hemoragii. Prin sinergism funcțional cu aldosteronul, hormon care reține sodiul (vezi p. 72), ADH face ca raportul cantitativ dintre apa de solubilizare și substanțele active din punct de vedere osmotic, dizolvate, să rămînă în mare măsură constant.

Determinări directe ale activității ADH în plasma umană au arătat că timpul biologic de înjumătățire, la omul normal, este de aproximativ 16 minute (3). Acest timp biologic de înjumătățire se mărește în stare de hidratare și se reduce în stare de deshidratare. După cercetări recente, corticosteroizii nu par să influențeze direct nici eliberarea, nici inactivarea și nici acțiunea periferică a ADH (7). Bolnavii cu boala Addison nu prezintă nici un fel de tulburări ale sistemului ADH (8).

Pentru diagnosticul funcțional clinic, stările cu carență de ADH au cea mai mare importanță. Diabetul insipid, rezultat din astfel de stări carențiale, poate să apară fie sub formă idiopatică, fie sub formă congenitală. Se vorbește despre un diabet insipid simptomatic, atunci cînd zonele în care se formează ADH au fost distruse de tumori, procese granulomatoase, encefalite sau fracturi grave ale bazei craniului. Din punct de vedere al diagnosticului diferențial, carența reală de ADH trebuie deosebită de : polidipsia psihogenă, polidipsia datorită afecțiunilor renale bilaterale, sindromul de hipokaliemie, precum și — bineînțeles — diabetul zaharat. De asemenea, trebuie să se ia în considerare, o eventuală rezistență nefrogenă congenitală, respectiv dobîndită, față de ADH. Sindroamele de origină centrală, însoțite de o hipersecreție de ADH și care prezintă o osmolaritate redusă a plasmei, cu hiponatremie, iar pe de altă parte o osmolaritate sporită a urinii, sînt pînă în prezent exclusiv ipotetice, existența lor nefiind încă dovedită. Recent, s-a reușit însă ca într-un caz de carcinom bronșic, care prezenta variațiile hidroelectrolitice amintite, să se depisteze o activitate crescută a ADH, atît în plasmă, cît și în tumoare (10).

Determinarea activității ADH în plasmă

Determinarea activității ADH în plasmă este posibilă numai pe cale biologică. La șobolanul hidratat și anesteziat cu etanol, se provoacă o diureză constantă a apei, printr-o perfuzie intravenoasă continuă de soluție salină hipotonică (3). Ca parametru pentru activitatea ADH se folosește reducerea debitului urinar. Utilizînd această metodă se pot determina cu suficientă precizie cantități de 0,25 µU ADH/ml. Această metodă nu este însă potrivită pentru diagnosticul de rutină. La omul sănătos, nivelul activității ADH în plasmă depinde de starea de hidratare. La două ore după o probă de încărcare cu 1 500—2 000 ml de apă, nu se poate măsura nici o activitate a ADH. După o întrerupere a ingestiei de apă timp de 12 ore, activitatea ADH se află între 5 și 7 µU/ml, iar după 72 de ore de întrerupere a ingestiei de apă, această activitate crește pînă la maximum 20—22 µU/ml. În stare de hidratare normală, deci cînd urina este ușor hipertonică, activtatea ADH în plasmă este între 0,5 și 2,7 µU/ml.

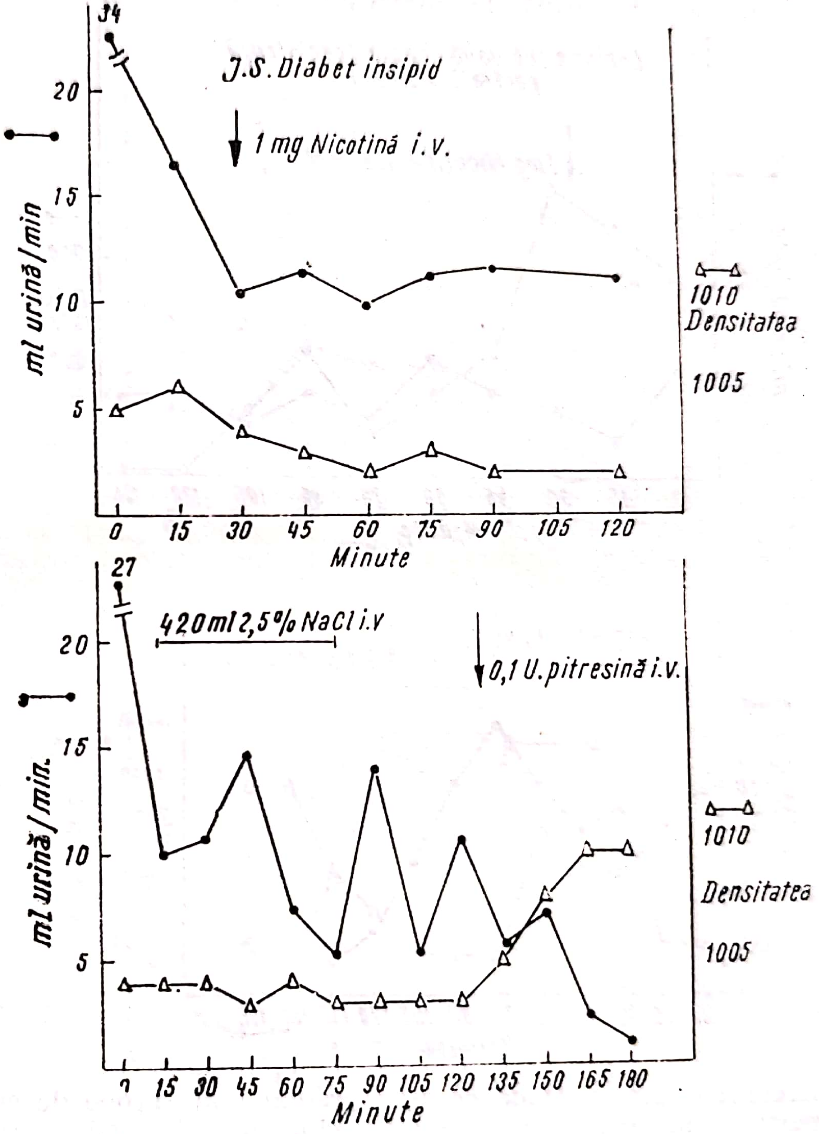


Fig. 5. — Testul cu nicotină și testul Carter-Robbins într-un caz de diabet insipid (carență de ADH).

Teste funcționale indirecte pentru sistemul ADH

Testul Carter-Robbins

Acest test, introdus în 1947 de *Carter* și *Robbins* (2), este foarte ușor utilizabil pentru diagnosticul diferențial al diferitelor forme de polidipsie. Testul folosește constatarea că mărirea osmolarității serului prin perfuzarea unei soluții ușor hipertonice de clorură de sodiu duce la o stimulare a eliberării de ADH din glandă.

Testul se execută în felul următor :

După întreruperea oricărui tratament, cu 8 ore înainte de începerea testului, se oprește administrarea de lichid. După evacuarea vezicii urinare, pacientul bea în interval de o oră apă sau ceai de mentă diluat fără zahăr, în cantitate de 20 ml/kilocorp. Cu ajutorul unui cateter „à demeure", se măsoară apoi cantitățile de urină la intervale de 15 minute, determinîndu-se și densitatea fiecărui eșantion. După ce s-au preluat două probe de control din urină, se începe perfuzia intravenoasă cu soluția cloruro-sodică 2,5%. Această perfuzie se dozează în așa fel încît să se introducă 0,2 ml/kilocorp și pe minut ; perfuzia se întrerupe după 45 de minute. Dacă nu există o carență de ADH, cantitatea de urină se reduce încă din timpul perfuziei, la 30% sau chiar mai puțin, față de valoarea inițială. Densitatea crește la peste 1 010. Uneori, aceste modificări ale cantității și densității urinii se pot produce doar către sfîrșitul perfuziei. Din acest motiv, trebuie să se controleze încă două prize de urină după terminarea perfuziei. Dacă nu se constată o reducere perceptibilă și durabilă a debitului urinar, și dacă densitatea urinii nu crește în mod corespunzător este de presupus că există o carență de ADH. Se continuă proba după ce s-a injectat 0,02 ml pitresină intravenos. În

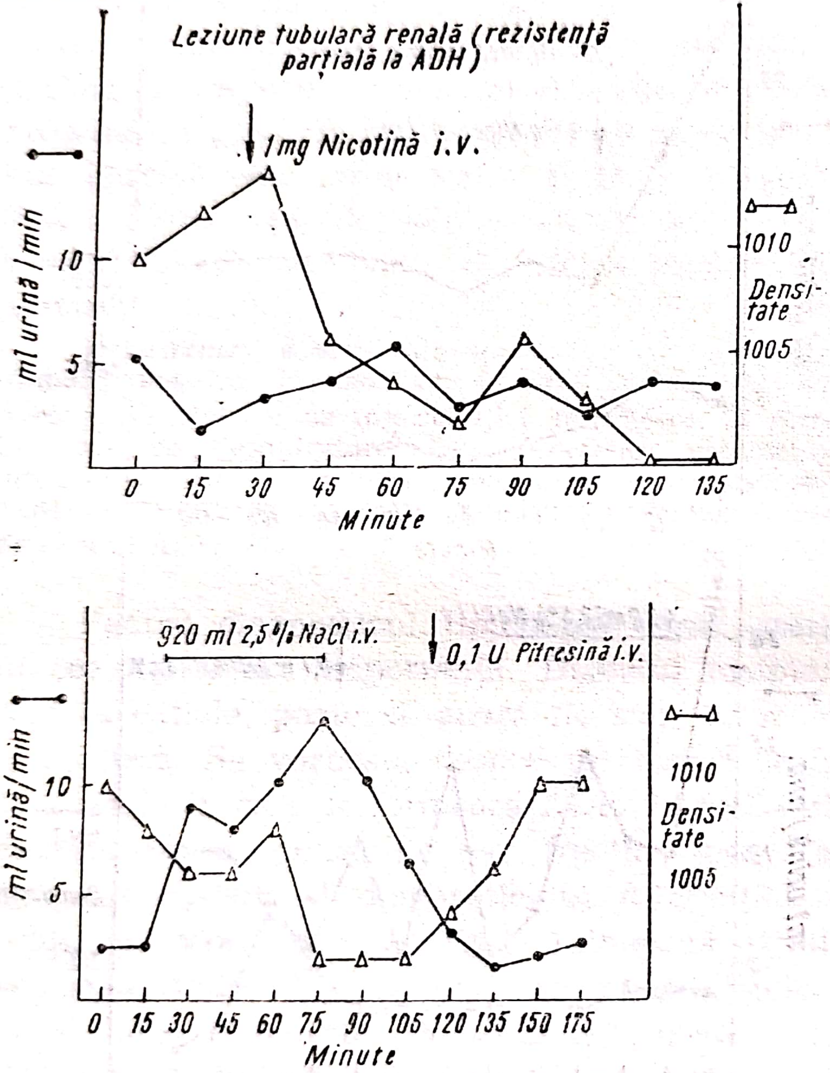


Fig. 6. — Testul cu nicotină și testul Carter-Robbins într-un caz de rezistență parțială dobîndită la ADH.

general, se controlează încă 4 eşantioane de urină, recoltate la intervale de 15 minute. În acest interval de timp, chiar în cazul diabetului insipid adevărat, cantitatea de urină scade, iar densitatea creşte, la cel puţin 1 010 (fig. 5). În cazul unei rezistenţe nefrogene la ADH, nici injectarea de pitresină nu produce vreun efect. În cazul redat în fig. 6 este vorba de o rezistenţă parţială la ADH, consecutivă unei afecţiuni inflamatorii a tubului renal (6). În timpul perfuzării de soluţie cloruro-sodică, debitul urinar a crescut continuu, iar densitatea a scăzut.

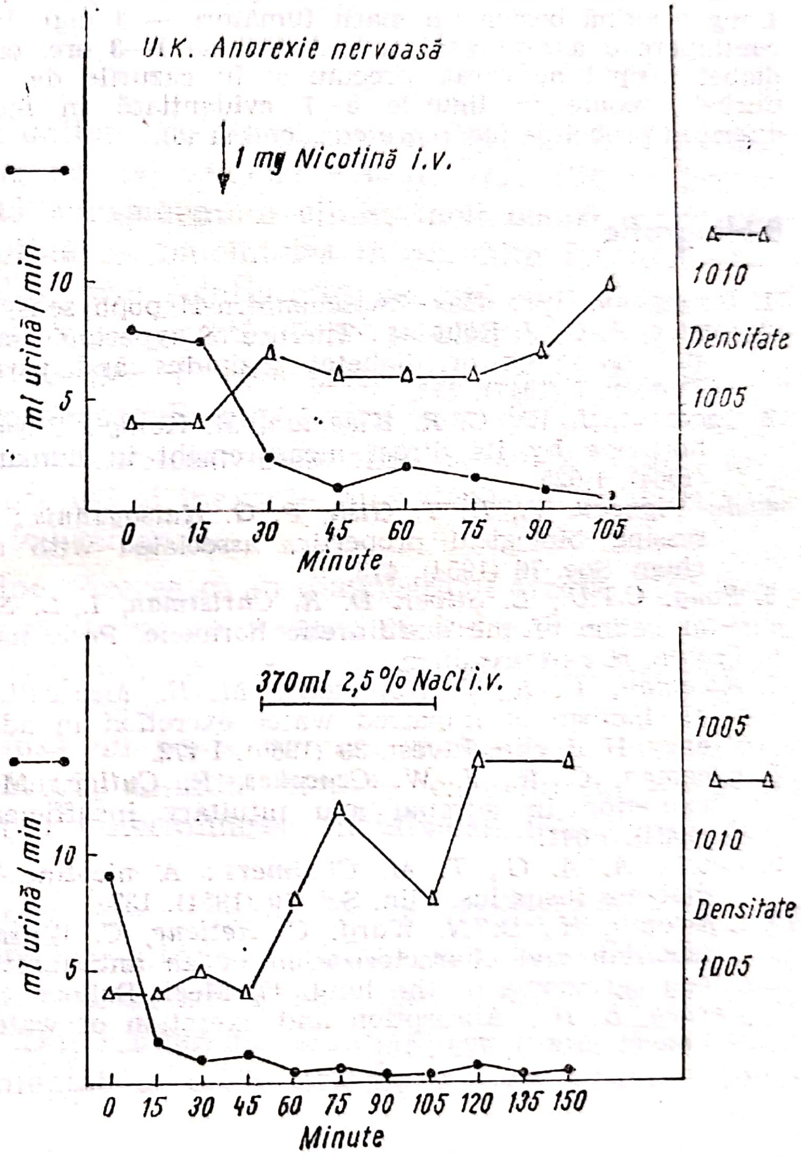


Fig. 7. — Testul cu nicotină şi testul Carter-Robbins într-un caz de anorexie nervoasă cu polidipsie psihogenă.

Pe de altă parte, injectarea intravenoasă de pitresină a avut o acţiune evidentă. Figura 7 prezintă reacţiile observate în cazul unei polidipsii psihogene, la o bolnavă cu anorexie nervoasă (6).

Înainte de a se folosi testul Carter-Robbins, care este relativ costisitor, se recomandă controlul densităţii mai multor probe de urină. În stările carenţiale adevărate de ADH, densitatea urinii nu depăşeşte niciodată valoarea de 1 009. În caz contrar, se poate exclude cu suficientă siguranţă prezenţa unui diabet insipid adevărat.

Testul cu nicotină

Alcaloidul nicotină este un stimulent relativ puternic pentru eliberarea de ADH din sistemul hipotalamus-LPH. Testul se efectuează în felul următor (9) : după o perioadă de cel puțin 4 ore fără administrare de lichide și de nicotină, pacientul bea 20 ml apă/kilocorp. Se colectează urina la fiecare 15 minute, cu ajutorul unui cateter „à demeure“ și se măsoară densitatea. De îndată ce debitul urinar a atins valoarea maximă (peste 5 ml/min.), se administrează intravenos 1 mg nicotină bazică (la marii fumători — 3 mg). În mod normal, se produce în continuare o antidiureză cu o durată de 1—3 ore, care nu are loc în cazurile de diabet insipid adevărat, precum și în cazurile de rezistență nefrogenă la ADH. Curbele redate în figurile 5—7 evidențiază în mod foarte sugestiv rezultatul diferit al probei de încărcare cu nicotină (6).

Bibliografie

1. *Bargmann, W. :* Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer, Berlin, 1954.
2. *Carter, A. C., J. Robbins :* The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. J. clin. Endocr. 7 (1947), 753.
3. *Czaczkes, J. W., C. R. Kleeman, M. König :* Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma, J. clin. Invest. 43 (1964), 1 625.
4. *du Vigneau, V., D. T. Gish, P. G. Katsoyannis :* A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine-vasopresin. J. Amer. chem. Soc. 76 (1954), 475.
5. *Fong. C.T.U., L. Silver, D. R. Christman, I. L. Schwartz :* On the mechanism of action of the antidiuretic hormone. Proc. nat. Acad. Sci. 46 (1960), 1 273.
6. *Frahm, H. :* în pregătire.
7. *Kleeman, C. R., J. Koplowitz, M. H. Maxwell, R. Cutler, J. T. Dowling :* Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. II. J. clin. Invest. 39 (1960), 1 472.
8. *Kleeman, C. R., J. W. Czaczkes, R. Cutler :* Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. IV. J. clin. Invest. 43 (1964), 1 641.
9. *Lewis, A. A. G., T. M. Chalmers :* A nicotine test for the investigation of diabetes insipidus. Clin. Sci. 10 (1951), 137.
10. *Lipscomb, H., D. N. Ward, C. Retiene, C. Wilson, R. Matsen, R. Johnston :* Isolation and characterization of an antidiuretic-like material from an oat cell carcinoma of the lung. 47. Meet. Endocr. Soc. (1965), Abstract 18.
11. *Verney, E. B. :* Absorption and excretion of water. The antidiuretic hormone. Lancet 1946/II, 739 ; 781.

Tiroida

de F. KUHLENCORDT, Hamburg

În diagnosticul afecțiunilor tiroidiene sau în cercetarea activității tiroidiene normale, metoda cu iod radioactiv a devenit atît de importantă ca metodă adjuvantă a examenului clinic, încît ocupă astăzi primul loc, ca metodă de rutină — bineînțeles în anumite forme în *diagnosticul funcțional*. În plus, prin scintigrafie, această metodă joacă un rol deosebit de important în *diagnosticul de localizare*, ca și pentru diferențierea adenoamelor „calde" de cele „reci" și pentru diagnosticul diferențial al tumorilor retrosternale etc. Expunerea de față nu se va ocupa de anumite metode recomandate încă pînă de curînd, care, însă, fiind nespecifice și de multe ori și inexacte, sînt depășite de avantajele preciziei diagnosticului cu iod radioactiv.

S-ar putea deci susține părerea că în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene, să se folosească, în exclusivitate, metoda cu iod radioactiv. Totuși, această părere nu este justificată, deoarece metoda clarifică într-adevăr procese metabolice fundamentale în cadrul economiei hormonale și iodice a glandei tiroide, însă nu poate rezolva multe probleme clinice importante. Din această cauză, anumite metode, care au un alt punct de plecare, ca de exemplu determinarea metabolismului bazal, și-au păstrat încă aplicabilitatea.

În majoritatea tireopatiilor trebuie să se stabilească dacă este vorba de un nivel metabolic eutiroidian, hipo- sau hipertiroidian. În general, această delimitare diagnostică se poate realiza astăzi prin metode destul de simple. Din numeroase simptome și din datele obiective, un clinician experimentat se poate orienta asupra situației funcționale actuale a tiroidei.

În ultimul timp s-a reevaluat valoarea diagnostică a simptomelor și a manifestărilor obiective din afecțiunile tiroidiene prin cercetări și verificări cu metode moderne de investigație (5, 10, 11, 18). În tabelele III și IV este dată metoda de calculare a indicelui diagnostic, ale cărui date se pot obține ușor din anamneză și care ajută pe internistul mai puțin experimentat la stabilirea diagnosticului de hiper-, hipo- sau eutiroidie (tabelele III și IV). Cifra obținută indică o anumită stare funcțională a tiroidei. Utilizarea acestei metode are avantajul că dă o anumită apreciere unor simptome și unor date obiective, care, considerate izolat, ar putea fi supraapreciate. Întrucît însă în acest mod se obține numai un diagnostic prezumtiv, în multe cazuri este necesară și o investigație obiectivă a funcției tiroidiene, prin determinări ale metabolismului iodic și hormonal.

TABELUL III

Indicele diagnostic, rezultat din simptome și din date obiective, utilizat în scop diagnostic în hipertiroidie și eutiroidie (după Crooks și colab.)

Simptome apărute sau agravate de curînd	Prezente	Absente	Date obiective	Prezente	Absente
Dispnee de efort	+1	0	Tiroidă palpabilă	+3	−3
Tahicardie	+2	0	Freamăt tiroidian	+2	−2
Oboseală	+2	0	Exoftalmie	+2	0
Preferință pentru căldură	0	−5	Retracția pleoapelor	+2	0
Preferință pentru frig	+5	0	Clipire rară (*Stellwag*)	+1	0
Transpirații excesive	+3	0	Instabilitate motorie	+4	−2
Nervozitate	+2	0	Tremurături fine ale degetelor	+1	0
Apetit exagerat	+3	0	Mîini calde	+2	−2
Apetit scăzut	0	−3	Mîini umede	+1	−1
Creștere în greutate	0	−3	Fibrilație atrială	+4	0
Scădere în greutate	+3	0	Puls regulat : < 80/min.	−3	0
			80—90/min.	0	0
			> 90/min.	+3	0
Total	+	−	Total	+	−
Cifra totală pentru simptome = x			Cifra totală pentru date obiective = y		

Indicele diagnostic = x + y

Indicele diagnostic	*Interpretare*
+ 10 sau mai mic	Eutiroidie
+11 pînă la +19	Hipertiroidie dubioasă ; se mai cer investigații
+ 20 sau mai mare	Hipertiroidie

Metabolismul iodului și al hormonilor tiroidieni

Există astăzi cunoștințe destul de precise asupra sintezei, depozitării, secreției endocrine și activității biologice a hormonilor tiroidieni. Aceste date vor fi însă expuse numai în măsura în care ajută la înțelegerea principiilor de bază ale metodelor de explorare modernă folosite în diagnosticul funcțional al tiroidei. În acest sens, este prezentată în fig. 8 o schemă, care se referă numai la punctele principale ale proceselor metabolice tiroidiene.

În mod obișnuit, aportul de iod în organism se face pe cale alimentară sau/și medicamentoasă, prin intermediul tractului gastrointestinal. Într-un metabolism iodic echilibrat, nevoia de iod a adultului se

TABELUL IV

Indicele diagnostic, rezultat din simptome şi din date obiective, utilizat în scop diagnostic în hipotiroidie (după Murry)

Simptome apărute sau agravate de curînd	Prezente	Absente
Oboseală	+1	
Letargie	+3	−3
Parestezii	+2	−1
Hipoacuzie	+1	
Sensibilitate la frig	+1	
Intoleranţă la căldură	−3	
Indiferenţă faţă de temperatură	−1	
Hiposudoraţie	+2	
Hipersudoraţie	−3	
Păr zburlit, cu sau fără cădere	+2	
Piele uscată	+3	−1
Apetit exagerat	−2	−1
Apetit scăzut	+1	
Creştere în greutate	+2	
Scădere în greutate	−2	
Constipaţie	+3	−1
Răguşeală	+2	−1
Total	+	−
Cifra totală pentru simptome	= x	

Date obiective	Prezente	Absente
Răguşeală	+1	
Gîndire lentă	+2	−1
Mişcări lente	+2	−2
Piele aspră	+1	
Piele uscată	+1	−1
Piele rece	+2	−2
Piele gălbuie	+1	
Edem periorbital	+2	−2
Edeme ale fosei supraclaviculare şi/sau articulare	+2	−1
Păr uscat	+1	
Puls: < 61/min.	+3	
61—69/min.	+1	
70—80/min	0	
> 80/min.	−2	
Total	+	−
Cifra totală pentru date obiective = y		

Indicele diagnostic = x + y

Indicele diagnostic	*Interpretare*
+5	Eutiroidie
+5 pînă la +15	Hipotiroidie dubioasă; se mai cer investigaţii
+ 15	Hipotiroidie

situează între *100 şi 200 μg/zi*. Aproximativ aceeaşi cantitate este eliminată zilnic prin scaun şi urină, existînd astfel un bilanţ iodic echilibrat. Iodul este adus în organism în următoarele forme: iodură ionizată în formă redusă, iod în stare oxidată sau iod legat de substanţe organice. În timpul procesului de digestie şi de resorbţie se formează totdeauna iodură redusă care circulă în plasmă, sub formă de iodură anorganică, într-o concentraţie de sub 1 μg/100 ml.

Catabolismul hormonilor tiroidieni la nivelul celulei constituie o altă sursă a iodurii anorganice circulante sanguine.

Iodura plasmatică se elimină pe cale renală sau este concentrată în tiroidă printr-un mecanism special de acumulare a iodurii („pompa iodică", după *Greer)* (13). În acest mod, concentraţia de iodură din tiroidă poate depăşi, în faza de „iodinare" (după *Salter)* (21), de peste

200 de ori concentrația plasmatică. Mecanismul de acumulare a iodului tiroidian este stimulat prin tireotrofină (TSH), respectiv de carența de iod, și poate fi blocat, de exemplu, prin tiocianat sau perclorat. Iodul necesar pentru sinteza mono- și diiodotirozinei (MIT și DIT) se formează în foliculii epiteliali tiroidieni prin oxidarea iodurii pe cale enzimatică. Aceste procese din așa-numita *„fază de iodizare“* au loc în celulele foliculilor tiroidieni, respectiv în lumenul acestora, în *tireoglobulină*. Producerea acestor acizi iodaminici iau naștere pe cale oxidativă, proces care poate fi inhibat prin medicamente din grupul tioureei. Din acești precursori se formează în lumenul folicular, legate de tireoglobulină, cele două *tironine* — combinații chimice care sînt considerate hormonii tiroidieni veritabili : *tetraiodotironina* (T_4, *tiroxina)* și *triiodotironina* (T_3). Prin condensarea a două molecule de diiodotirozină și pierderea unei molecule de alanină se formează tiroxina, iar prin conjugarea unei molecule de monoiodotirozină cu o moleculă de diiodotirozină ia naștere triiodotironina. În mod normal, combinațiile iodului și ale iodurii sînt repartizate în tiroidă astfel : iodura 13%, MIT 20%, DIT 46%, T_4 18% și T_3 3% *(Murray)* (5).

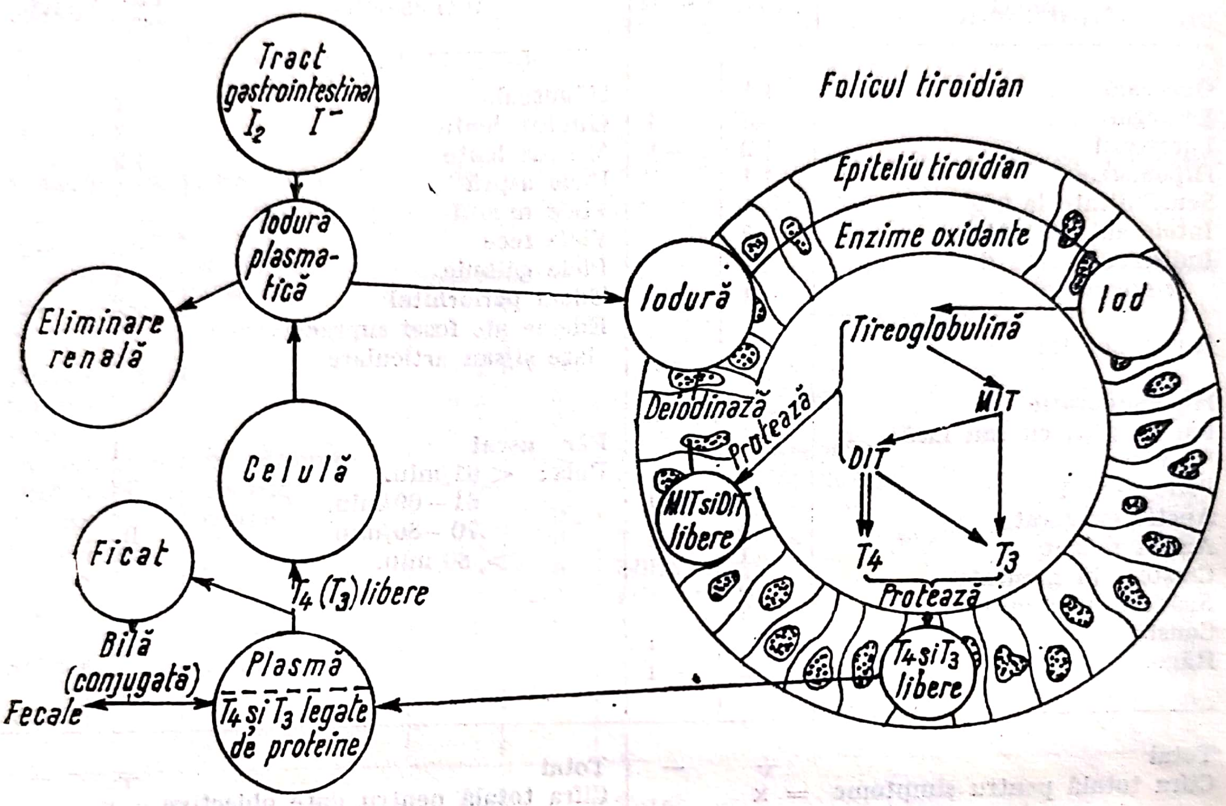

Tract gastrointestinal I_2 I^-
Iodura plasmatică
Eliminare renală
Celulă
Ficat
T_4 (T_3) libere
Bilă (conjugată)
Fecale
Plasmă
T_4 și T_3 legate de proteine
Folicul tiroidian
Epiteliu tiroidian
Enzime oxidante
Iodură
Iod
Tireoglobulină
MIT
DIT
T_4
T_3
Deiodinază
Protează
MIT și DIT libere
Protează
T_4 și T_3 libere

Fig. 8. — Metabolismul iodului și al hormonilor tiroidieni (după *Stanbury și Murray).*

Tireoglobulina foliculilor tiroidieni joacă un rol deosebit în sinteza și în *depozitarea* hormonului. În mod normal, tireoglobulina nu apare în plasmă. Este un glicoproteid cu greutatea moleculară în jur de 650 000. Tiroida ocupă un loc particular şi aparte între glandele endocrine, fiind capabilă să-şi făurească singură un depozit de hormoni, care pot acoperi, timp de săptămîni, necesităţile organismului.

Considerînd că în metabolismul tiroidian al iodului depozitarea de iodură este prima fază, formarea hormonului este a doua, iar depunerea hormonilor tiroidieni în coloidul foliculilor este a treia fază, mai rămîne de discutat doar secreţia internă, care este a patra fază. Hormonii tiroidieni pot ajunge în circulaţie direct, imediat după formarea lor, sau după eliberarea lor din forma de depozit, adică din combinaţia lor cu tireoglobulina. Eliberarea lor se realizează prin diferiţi fermenţi proteolitici. În timp ce prin acţiunea deiodinazei asupra MIT şi DIT se eliberează iod, sub forma de iodură, care este din nou utilizată în metabolismul tiroidian al iodului, T_4 şi T_3, puse în libertate prin acţiunea proteazelor, ajung în sînge prin intermediul celulelor foliculare.

În sînge, hormonii tiroidieni formează legături aditive cu proteinele sanguine. Prin electroforeză ei migrează, în majoritate, în domeniul α-globulinelor şi numai o mică parte rămîn legaţi de albumine. Fracţiunea iodului care precipită cu proteinele plasmatice — aşa-numitul *iod legat de proteine* (PBI) — constituie „iodul hormonal, într-un sens larg al cuvîntului“. Valorile lui normale se situează între *4,0 şi 8,0 μg/100 ml*. Deoarece iodotironinele sînt solubile în butanol, se defineşte aşa-numitul *iod extractibil cu butanol* (BEI), ca fiind „iod hormonal, în sensul restrîns al cuvîntului“, cu valori normale între *3,0 şi 7,0 μg/100 ml*. Datorită gradului diferit de saturare a globulinei cu hormon tiroidian s-au imaginat metodele de analiză a activităţii tiroidiene, aşa cum se va arăta mai departe.

Hormonii tiroidieni pot părăsi arborele circulator, abia după ce au fost eliberaţi în plasmă din legătura lor proteică. Ei ajung în celulele organismului, unde îşi exercită acţiunea de stimulenţi metabolici. Propriul lor catabolism are loc prin deiodare, decarboxilare şi dezaminare. O parte a acestor procese de descompunere nu este încă elucidată. Ca produs final al catabolismului hormonilor tiroidieni, se eliberează iodura, care, în cadrul stocului extratiroidian de iodură, este pusă din nou la dispoziţia proceselor de sinteză a hormonilor tiroidieni. Aproximativ 10% din tiroxina circulantă se elimină în tractul gastro-intestinal. În majoritate această cantitate este din nou resorbită, intrînd în circuitul enterohepatic.

Sistemul de reglare a activităţii tiroidiene se realizează printr-un *mecanism de conexiune inversă (feed-back)* între tiroidă şi lobul anterior hipofizar. Lobul anterior hipofizar reacţionează la scăderea hormonului tiroidian liber circulant plasmatic prin creşterea secreţiei de TSH, în timp ce creşterea hormonului tiroidian liber determină o scădere a secreţiei endocrine a TSH. Absenţa secreţiei de TSH, de exemplu după hipofizectomie, duce la o atrofie tiroidiană progresivă, cu inhibiția sintezei hormonilor tiroidieni. Invers, un nivel crescut de TSH activează țesutul tiroidian și deci procesele de sinteză hormonală amintite. Acest mecanism al activării parenchimului tiroidian prin TSH și al inactivării tiroidei prin aport exogen de iodotironine (tiroxină, respectiv triiodotironină), cu consecințele funcționale care decurg pentru tiroidă, joacă un rol deosebit de important în problemele speciale ale diagnosticului funcțional al glandei tiroide.

Metode nespecifice de explorare (vezi tabelul V)

În diagnosticul funcțional al tiroidei se deosebesc, după *Klein* (18), metode de explorare nespecifice și specifice. Ele vor fi prezentate în această ordine, deoarece, în general, în urma examenului clinic, primele determinări se fac cu metode simple, intrate de mult timp în practica de rutină.

Metabolismul bazal

Prin metabolism bazal (MB) se determină indirect, în calorii, cantitatea de căldură produsă de un organism în condiții bazale (condiții de repaus fizic și alimentar), în decurs de 24 de ore. Rezultatul se exprimă în kilocalorii (kcal).

Metodă

Pentru determinarea MB se măsoară, de obicei, cantitatea de oxigen consumată de organism într-o anumită perioadă de timp. În acest scop, există o serie de aparate, care funcționează în sistem deschis (bolnavul respiră aer) sau în sistem închis (bolnavul respiră oxigen din aparat). De curînd, firma Dargatz din Hamburg a construit pentru determinarea MB un aparat complet automat, avînd și un calculator automat. La acest aparat, cadranul indică valorile în kcal/24 de ore.

Interpretare

Metabolismul bazal al adulților sănătoși, cu greutate normală, este destul de constant, și anume de 1 kcal/kilocorp/oră. De exemplu, unei greutăți de 70 kg îi corespund 1 680 kcal/24 de ore. Valoarea MB depinde de vîrstă, înălțime, greutate și sex (amănunte vezi în tabelele științifice *J. R. Geigy*, Basel, ed. a VI-a, 1962, p. 591—597). Metabolismul bazal ideal se poate găsi în tabele [de exemplu ale lui *Knipping* și *Roha* (17)]. Se calculează devierea procentuală de la MB ideal. Valorile normale se situează aproximativ între —5% și +20%. Determinarea MB este, totuși, o metodă nespecifică, deoarece metabolismul bazal nu este condiționat numai de ofertele periferice de hormon tiroidian, ci și de o serie de *factori extratiroidieni*. Din această cauză, în *diagnosticul* tulburărilor funcției tiroidiene, metabolismul bazal a fost înlocuit astăzi prin metode specifice de explorare. Ca metodă de investigare însă (păstrînd rezervele corespunzătoare) și mai ales pentru evaluarea efectului terapeutic în afecțiunile tiroidiene, MB are o valoare indiscutabilă.

După *Williams* și *Bakke* (23), următorii factori extratiroidieni pot crește valoarea MB :

1. Greșeli în pregătirea bolnavului : frică, repaus fizic insuficient sau consum de alimente ; consum de medicamente (de exemplu, cafeină, adrenalină, hormoni tiroidieni) înaintea determinării MB.
2. Greșeli în timpul determinării MB : zgomot, temperatură neobișnuită a camerei, poziție incomodă, pierderi de oxigen prin piesa bucală sau prin furtun (defecte sau neetanșe), respectiv prin timpan perforat, respirație neregulată.
3. Afecțiuni ale sistemelor nervos, cardiovascular, respirator, hemopoietic sau limfatic, respectiv ale altor glande endocrine sau ale pielii.
4. Febră.

Factorii extratiroidieni, care pot determina o scădere a MB sînt următorii :

1. Defecte tehnice ale aparaturii.
2. Foame (anorexie nervoasă), cașexie, astenie postinfecțioasă, boala Addison, șoc și nefroză.

În general, valorile scăzute ale MB trebuie considerate mai curînd drept expresia unei insuficiențe de hormoni tiroidieni, decît trebuie considerate valorile crescute ale MB drept expresia unui exces de hormoni tiroidieni. O parte a factorilor extratiroidieni care determină valori ridicate ale MB pot fi excluși, dacă determinarea se face cu o sedare mai intensă. O singură determinare de MB nu poate constitui un argument de valoare.

Colesterolul

Hipotiroidiile marcate, respectiv mixedemul, se însoțesc de valori crescute ale colesterolului seric ; în hipertiroidie valorile colesterolului sînt de obicei scăzute. Din această cauză determinarea colesterolului a fost, de asemenea, utilizată în scop diagnostic. Nivelul colesterolului seric se modifică mai puțin în cazul unui exces de hormoni tiroidieni (hipertiroidie), decît în cazul unei insuficiențe sau al absenței complete a lor (hipotiroidie). Hipercolesterolemia și hiperlipemia din hipotiroidie ar fi consecința unor tulburări în catabolismul și în eliminarea colesterolului și a fosfolipidelor. În aceste cazuri, se presupune că există o afectare gravă a metabolismului intermediar al acestor substanțe. Este interesant de remarcat că, în majoritatea cazurilor de hipotiroidie secundară de origine hipofizară, lipsește hipercolesterolemia, care era de aşteptat să existe, în timp ce în hipotiroidia primară hipercolesterolemia se accentuează, de obicei, o dată cu agravarea bolii. În prezenţa unei hipercolesterolemii în cadrul unui metabolism eutiroidian, medicul trebuie să se gîndească, bineînţeles, şi la alte cauze, care nu au nici o legătură cu activitatea tiroidei.

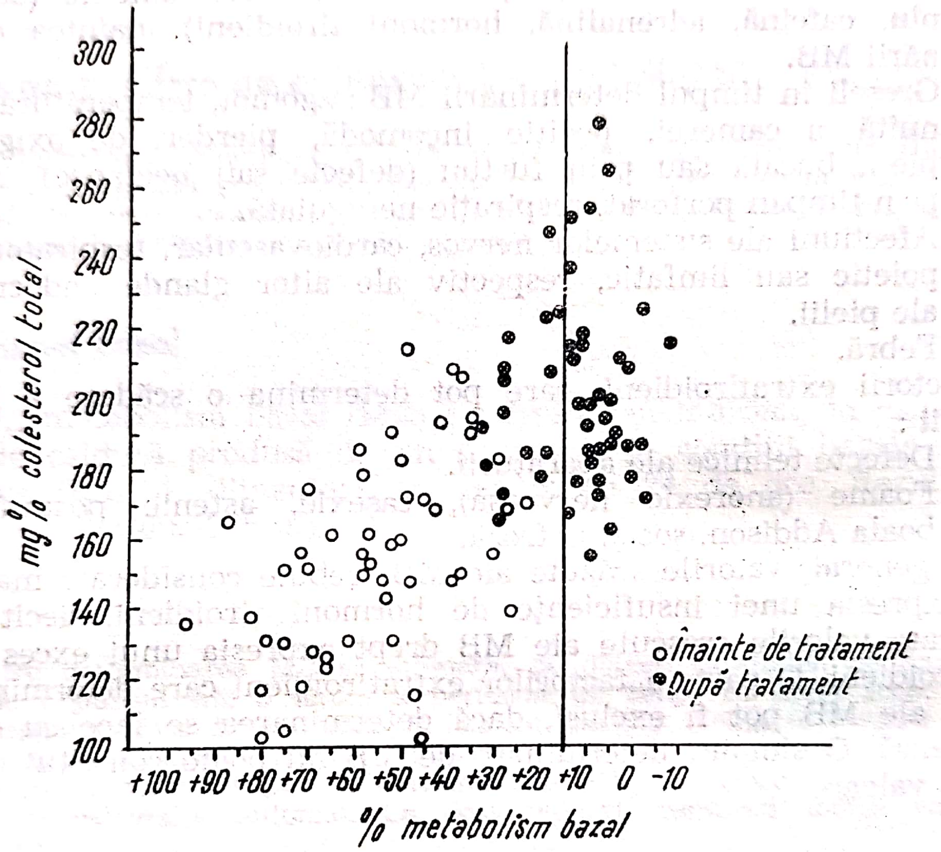


Fig. 9. — Metabolismul bazal şi colesterolul seric la 50 de bolnavi cu hipertiroidie, confirmată prin explorare cu iod radioactiv, înainte şi după terapie cu radioiod. O dată cu scăderea metabolismului bazal, valorile colesterolului cresc în toate cazurile.

În general, nivelul colesterolemiei nu reprezintă un semn de o valoare prea mare în diagnosticul funcţiei tiroidiene. O valoare importantă o au însă determinările repetate ale colesterolemiei în cursul unui tratament tiroidian, în acest mod putîndu-se supraveghea efectul terapeutic şi putîndu-se obţine un anumit indiciu, în ceea ce priveşte eficacitatea dozei terapeutice (fig. 9). Pentru aprecierea funcţiei tiroidiene, o singură dozare a colesterolemiei este fără valoare.

Reflexul tendonului ahilian

De curînd *Miles* și *Surveyor* (20) au analizat din nou valoarea comportamentului reflexului ahilian în afecțiunile tiroidiene. Se măsoară atît timpul de contracție, determinînd intervalul de timp scurs între declanșarea reflexului și contracția musculară maximă, cît și timpul de relaxare, care cuprinde intervalul de timp pînă la jumătatea relaxării musculare. Determinările se efectuează oscilometric cu ajutorul unei celule fotoelectrice, care înregistrează mișcările reflexe ale piciorului.

În hipertiroidie acești timpi sînt scurtați, în timp ce hipotiroidia determină o prelungire a lor.

Anumite medicamente (de exemplu, steroizi, salicilați ș.a.) modifică valoarea rezultatelor obținute cu această metodă.

Metode specifice de explorare (vezi tabelul V)

Metabolismul iodului radioactiv

Din punct de vedere practic, cea mai importantă explorare a funcției tiroidiene normale și patologice, mai ales în problema hiper- și hipotiroidiilor, o constituie astăzi studiul metabolismului radioiodului. Tehnica variază după diferiți autori. O metodă foarte valoroasă o constituie studiul bifazic al iodului radioactiv (2), deoarece permite să se exploreze atît iodocaptarea („faza de iodură"), cît și convertirea tiroidiană a iodului („faza tiroxinică"). Acest studiu poate fi extins, incluzînd în explorare și „faza periferică a iodhormonului".

Pentru aceste explorări este necesară o aparatură adecvată și personal medical superior, cu experiență și calificare specială. De obicei, aceste studii se fac astăzi în secțiile de izotopi ale clinicilor sau ale institutelor de radiologie, care colaborează cu clinicile de medicină internă, pentru stabilirea diagnosticului și a orientării terapeutice.

Metoda

Se administrează pe nemîncate, *per os* la adult 10—50 μCi de ^{131}I*, care reprezintă o sursă de raze β și γ, cu un timp de înjumătățire de 8 zile. După 2, 24 și 48 de ore se determină, în condiții standard, cu un receptor de raze plasat deasupra tiroidei, radioactivitatea în procente față de doza administrată. După 48 de ore se măsoară și se calculează iodocaptarea ^{131}I total și ^{131}I legat de proteine ($PB^{131}I$) în procente din doza administrată, raportate la litrul de ser.

Iodocaptarea tiroidiană la 2 ore în % din doza administrată . . . . *Valori normale*: 10—30%
Iodocaptarea tiroidiană la 24 și 48 de ore în % din doza administrată . . . . *Valori normale*: 35—60%

---

* Mărimea dozei depinde de scopul explorării, mai ales în cazul în care este necesară explorarea anatomică a tiroidei (scintigrafie).

PB^{131}I seric după 48 de ore în % din doza administrată, la litru de ser . . . . *Valori normale:* 0—0,25%

Pentru determinarea vitezei de circulație a iodului tiroidian se folosesc măsurarea *PB^{131}I* seric și așa-numitul *indice de convertire* (2).

PB^{131}I seric după 48 de ore în % din doza administrată, la litru de ser . . . . *Valori normale:* 0—0,25%
Indice de convertire (procentul de PB^{131}I din radioactivitatea serică totală a ^{131}I în 24 de ore) . . . . *Valori normale:* 30—60%

Se mai utilizează, pentru a măsura *clearance*-ul iodic tiroidian și gradul de convertire tiroidiană a iodului, *indicele de velocitate* (2), care exprimă iodocaptarea la 2 ore în procente din iodocaptarea la 48 de ore. Dacă, de exemplu, prima are valoarea de 30%, iar a doua de 60%, rezultatul va fi $\frac{30\%}{60\%} \times 100 = 50$. Indicele de velocitate are valori normale între 30 și 35.

Interpretare

Datele obținute prin explorarea metabolismului iodului radioactiv au o semnificație diagnostică abia cînd sînt coroborate cu datele anamnestice și clinice. În toate cazurile, trebuie să se stabilească precis dacă înaintea cercetării nu a avut loc o *expunere la iod*, deoarece, în acest caz, sînt posibile importante erori în interpretare. În tabelul V și în fig. 10 sînt redate rezultatele unui studiu bifazic cu radioiod atît la normali, cît și în cazuri de: hiper- și hipotiroidie, gușă eutiroidiană, tiroidită și defecte de utilizare a iodului. Din aceste imagini reies datele caracteristice stărilor patologice tiroidiene enumerate.

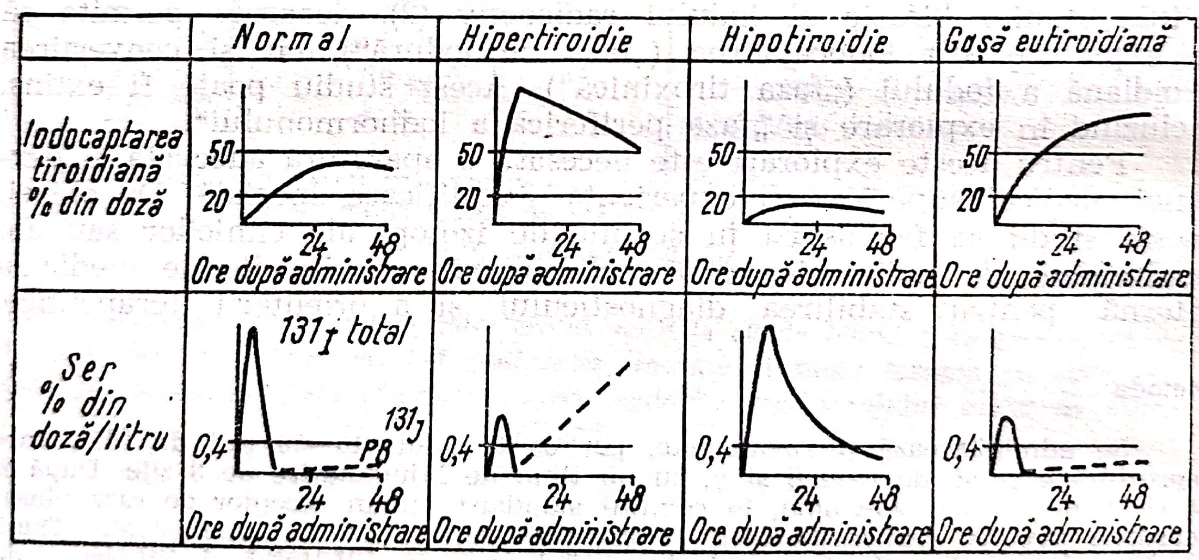


Fig. 10. — Iodocaptarea ^{131}I după 24 și 48 de ore și valorile PB ^{131}I în stările funcționale normale și patologice ale tiroidei (după *Murray*).

TABELUL V

Cele mai importante metode de explorare, specifice și nespecifice, pentru analiza funcției tiroidiene (Săgeata în sus indică valori crescute, săgeata în jos indică valori scăzute. Săgețile orizontale indică valori normale)

			Valori normale	Hipertiroidie	Hipotiroidie	Gușa eutiroidiană	Tiroidită	Defect în utilizarea iodului
Metode nespecifice	Metabolism bazal		−5% pînă la +20%	↑	↓	↑ ↔	↑ ↔ ↓	↔ ↓
	Colesterol seric (mg/100 ml)		175−230	↓	↑	↔		
Metode specifice	Studiul funcțional bifazic cu ^{131}I	La 2 ore captarea tiroidiană a ^{131}I în % din doza administrată	După 2 ore 10−30%	↑	↓	↑ ↔	↔ ↓	↑
		La 24 și 48 de ore	După 24 și 48 de ore 35−60%	↑	↓	↑ ↔	↔ ↓	↑
		PB ^{131}I după 48 de ore în % din doza administrată/litru de ser	0−0,25	> 0,25	∅	↔	↑	↑ ↔
	Testul de supresiune			Pentru precizarea diagnosticului de hipertiroidie				
	Testul cu TSH				Pentru diferențierea hipotiroidiei primare de cea secundară			
	Captarea eritrocitară a ^{131}triiodotironinei		10,3−17%	↑	↓	↔		
	Iodul hormonal dozabil chimic (PBI) (în µg%)		4,0−8,0	↑	↓	↔ ↓		↑ ↔
	Iod extractibil cu butanol (BEI)		3,0−7,0					↔ ↓

Este interesant de amintit că o viteză de convertire crescută a iodului tiroidian nu este în mod obligatoriu expresia exclusivă a unei hiperfuncții tiroidiene. Ea poate apărea în următoarele cazuri :

— în hipertiroidie ;

— după strumectomie, respectiv după terapie cu radioiod, efectuată în hipertiroidie, ca şi după tratament cu tireostatice ;

— în guşa cu defect de utilizare a iodului ;

— în tiroidite ;

— în oftalmopatia endocrină cu metabolism bazal normal sau scăzut.

Testul de supresiune

Acest test, ca şi testul cu TSH care va fi descris mai departe constituie modificări ale metodelor de explorare a metabolismului iodic, despre care s-a discutat mai sus (p. 49). În mod normal, activitatea parenchimului tiroidian este inhibată prin aport exogen de hormoni tiroidieni. Condiția principală a acestui efect este starea funcțională normală a unui „mecanism de releuri“ între lobul anterior hipofizar şi tiroidă. Efectul de inactivare depinde de doza şi de durata de administrare a hormonului tiroidian. În prezența unei hipertiroidii adevărate, tiroida nu poate fi inactivată. Acest lucru poate fi pus în evidență printr-o nouă determinare a iodocaptării tiroidiene după 2 ore.

Metoda

Se administrează zilnic 60—100 µg triiodotironină (de exemplu, Thybon), timp de 10 zile. Apoi se determină iodocaptarea tiroidiană.

Interpretare

Această metodă de explorare serveşte la precizarea diagnosticului de hipertiroidie, în cazul în care studiul bifazic cu radioiod nu a putut elucida cazul. Scăderea iodocaptării maxime după 2 ore la 10—20% sau mai puțin, aşa cum se întîmplă la normali cu sistem hipofizotiroidian intact, nu poate fi atinsă (comunicare personală a lui *C. Schneider*). Totodată se constată un efect de supresiune dubios sau chiar absent după radiorezecția tiroidei sau după tiroidectomie subtotală pentru hipertiroidie, ca şi în cazurile de oftalmopatie cu hiper- sau eutiroidie. Explicația rezidă în faptul că, în condițiile date, parenchimul tiroidian se află deja sub stimularea maximă a lobului anterior hipofizar.

Testul cu TSH

Această explorare are un rol deosebit în stabilirea diagnosticului diferenţial dintre hipotiroidia primară şi cea secundară. Hipotiroidia primară îşi are originea în însăşi tiroidă, în timp ce hipotiroidia secundară apare prin lipsa hormonului tireotrop al lobului anterior hipofizar, deci este determinată de hipofiză şi nu de tiroidă.

Metoda

Se administrează intramuscular zilnic 5—10 U.I. hormon tireotrop (de exemplu, Thyratrop, vechiul Actyron), timp de 2—3 zile. După 12—24 de ore se repetă dozarea iodocaptării.

Interpretare

Numai în caz de hipotiroidie secundară, deci determinată de hipofiză, parenchimul tiroidian poate fi stimulat, chiar dacă a fost inactiv timp de ani de zile. Această activare poate fi demonstrată printr-o nouă determinare cu radioiod. În hipotiroidia primară rezultatele nu se deosebesc, în mod practic, de datele obţinute înaintea administrării de TSH.

Dacă preexistă o stimulare endogenă maximă cu TSH, nu se mai poate obţine o nouă activare a parenchimului tiroidian prin aport exogen de TSH. Un asemenea comportament apare după strumectomie subtotală respectiv radiorezecţie tiroidiană pentru hipertiroidie, şi în afară de aceasta, în oftalmopatia endocrină şi în tiroidita Hashimoto.

Testul in vitro cu ^{131}triiodotironină

Acest test necesită o deosebită experienţă şi o tehnică de lucru foarte atentă. El prezintă avantajul că bolnavul nu este contaminat cu material radioactiv, iar rezultatul testului nu este influenţat de o prealabilă expunere la iod. Testul se poate efectua atît cu răşini artificiale, cît şi cu eritrocite. Procedeul a fost descris, în 1957, de *Hamolsky, Stein* şi *Freedberg* (12), ca test de captare a triiodotironinei de către hematii. Se măsoară indirect capacitatea de legare a globulinei cuplate cu tiroxina din ser. În caz de hipertiroidie, capacitatea de legare este mai mult sau mai puţin epuizată, iar hormonul tiroidian în exces este absorbit pe răşină sau pe hematii.

Metoda

Sîngele bolnavului se pune în contact *in vitro* cu triiodotironină radioactivă ($^{131}I—T_3$)* şi se incubează 2 ore. După incubaţie se măsoară radioactivitatea sîngelui total. Apoi se separă plasma prin centrifugare, iar hematiile se spală repetat cu soluţie izotonică de ClNa. Se măsoară radioactivitatea hematiilor. Cantitatea de $^{131}I—T_3$ captată de eritrocite corespunde componentei hormonului iodic liber din plasmă, atît de important pentru periferia organismului şi pentru reglarea activităţii hipofizotiroidiene.

---

* Se poate procura, de exemplu, de la firma *Hoechst*.

Iodocaptarea eritrocitară se calculează astfel :

$$\text{Captarea eritrocitară} = \frac{\text{Impulsuri eritrocitare} \cdot 100}{\text{Impulsuri/1 ml sînge total}} \times \frac{100}{\text{Hematocrit}}$$

Interpretare

După *Hamolsky* şi colab. (12), valorile captării eritrocitare la sănătoşi sînt situate între 10,3 şi 17%. Aceste valori cresc în hipertiroidie şi scad în hipotiroidie. În nefroză, valorile captării eritrocitare sînt, de asemenea, crescute. În afara hipotiroidiei, aceste valori sînt scăzute şi în sarcină. În sarcina asociată cu hipertiroidie, valoarea captării eritrocitare poate fi în limite normale (5).

În general, acest test este considerat ca o completare valoroasă a studiului bifazic cu radioiod. *Klein* (18) atrage atenţia în special asupra surselor de eroare exogene ale acestui test, care sînt reprezentate de foarte multe medicamente.

Determinarea chimică a iodului hormonal

Iodul legat de proteine determinabil chimic (PBI) exprimă cantitatea hormonilor tiroidieni circulanţi. Cantitatea acestui iod este determinată de producţia tiroidiană şi de consumul periferic. Acest „iod hormonal în sens larg“ cuprinde toate combinaţiile organice ale iodului sanguin. Acestea precipită cu proteinele plasmatice după adaos de acid tricloracetic. Sînt cuprinse în această categorie tiroxina, triiodotironina, probabil diiodotirozina şi metaboliţi hormonali (4). *Iodul plasmatic legat de proteine* (PBI) are valori normale între 4,0 şi 8,0 μg/100 ml. În literatură se menţionează oscilaţii mici ale acestor valori normale, condiţionate în parte de metodele diferite de determinare.

Din iodul legat de proteine, folosind proprietatea celor două tironine — tiroxina şi triiodotironina — de a se solubiliza în butanol, se poate separa „iodul hormonal în sens restrîns“, ca *iod extractibil cu butanol* (BEI). Valorile normale sînt situate între 3,0 şi 7,0 μg/100 ml.

Metoda

Pentru determinarea chimică a iodului hormonal, *Klein* (4), care dispune în ţara sa de cea mai mare experienţă, recomandă trei metode diferite. O parte a acestor metode se bazează pe o modificare a procesului *Fellenberg* [citat după *Klein* (4)].

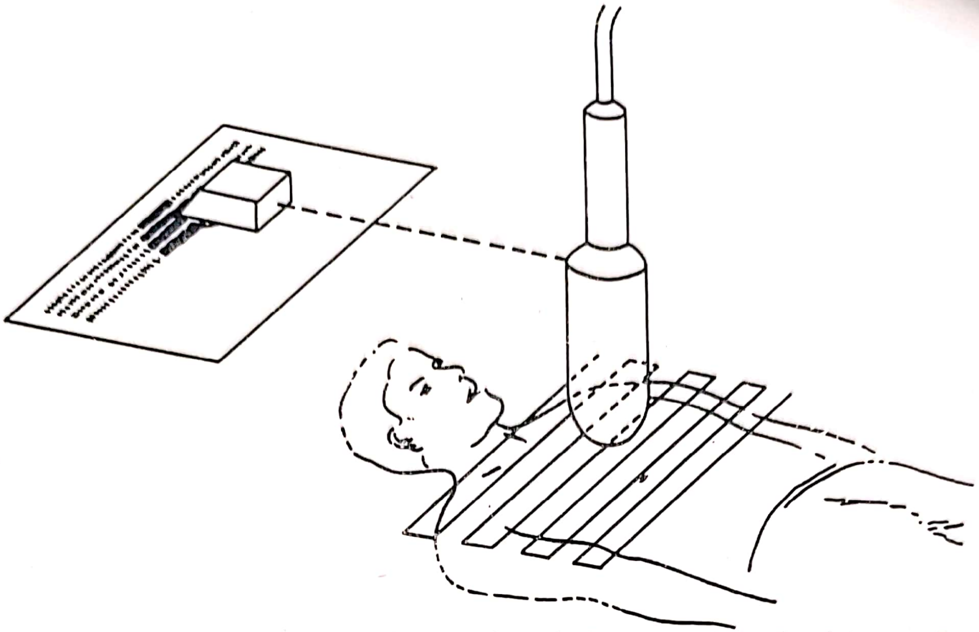


Fig. 11. — Explorarea prin deplasări în formă de meandră ale detectorului (Scanning) pentru localizarea distribuției substanței radioactive [după : *Morneburg, H. :* Röntgen-Blätter 16 (1963), 273]

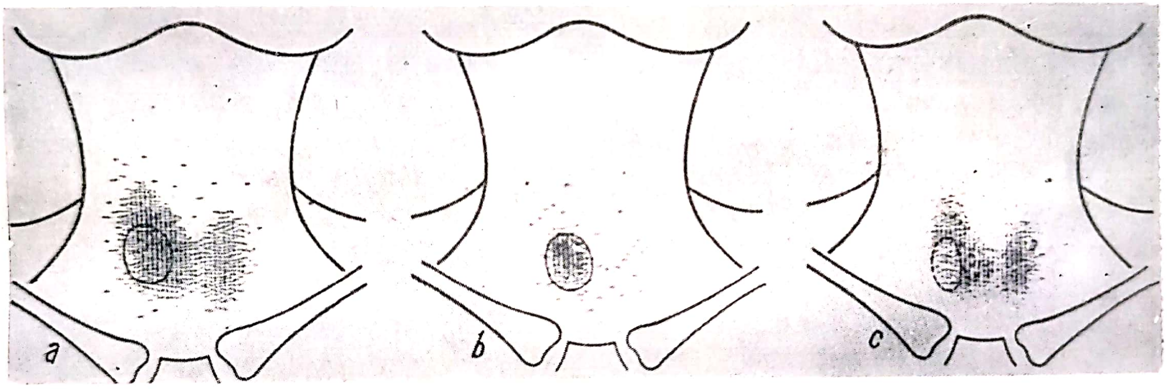


Fig. 12. — a — adenom toxic compensat ; b — reprezentarea izolată a nodulului adenomic autonom după triiodotironină ; c — aspectul după radioeliminarea adenomului, cicatrice în locul vechiului adenom [din *Horst, W., C. Schneider, Kl. J. Thiemann :* Verh. dtsch. Ges inn. Med. 66 (1961)].

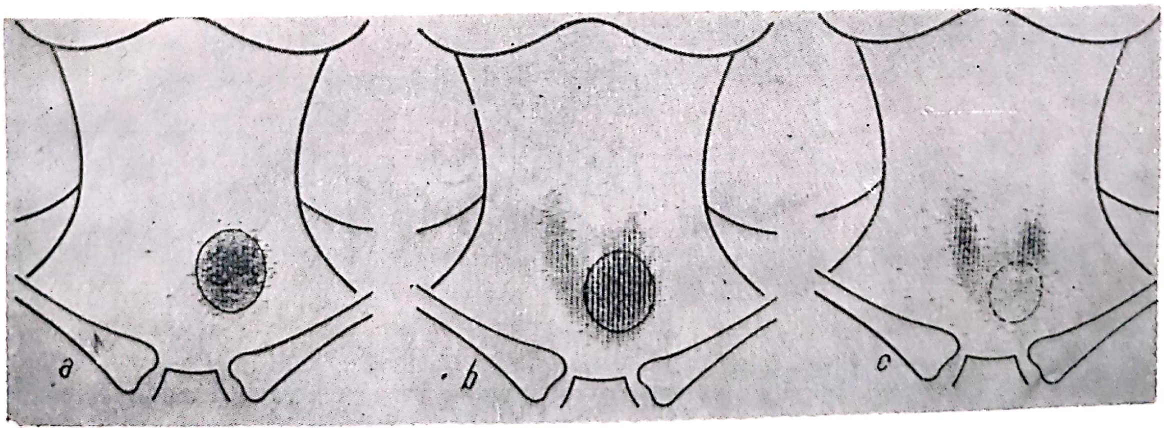


Fig. 13. — a — adenom toxic decompensat ; b — imaginea țesutului extranodular, inițial inactiv, după administrarea de tireotropină ; c — aspect după radioeliminare, cicatrice în locul vechiului adenom ; imaginea parenchimului indemn [din *Horst, W., C. Schneider, Kl. J. Thiemann :* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66 (1961)].

Interpretare

Valorile considerate normale sînt crescute în hipertiroidie şi scăzute în hipotiroidie. Valorile crescute pot preciza diagnosticul de hipertiroidie în 95% din cazuri (4). Se poate presupune o insuficienţă în utilizarea iodului, dacă valorile crescute ale PBI sînt asociate cu valori normale sau scăzute ale BEI.

Toţi cercetătorii care s-au ocupat de această metodă sînt de acord cu privire la faptul că dozarea chimică a iodului hormonal poate fi tulburată de numeroşi factori. Metoda necesită un laborator cu instalaţii speciale şi o mînă de lucru experimentată. Din această cauză metoda nu s-a putut impune ca metodă de rutină, deşi depăşeşte, ca valoare diagnostică a hiper- şi hipotiroidiilor, toate procedeele descrise anterior (4).

Diagnosticul de localizare

Explorarea cineticii metabolismului iodului poate fi extinsă prin stabilirea repartiţiei spaţiale a radioiodului în tiroidă. În acest scop se utilizează un detector de radiaţii direcţional, mobil, care este deplasat mecanic, în formă de meandră, deasupra glandei. Deplasările lui sînt transmise la aceeaşi scară unui dispozitiv inscriptor, conectat la aparat. La dispozitivul de înscriere (imprimare sau fascicul luminos) sînt transmise, de asemenea, printr-un sistem electronic, şi impulsurile generate de detectorul de raze. Aparatul este în general denumit *Scanner* (fig. 11), iar imaginea astfel obţinută, corespunzătoare activităţii repartizate în suprafaţă, se numeşte *scintigramă* (fig. 12 şi 13).

Determinarea localizării se face în următoarele scopuri:

1) stabilirea dimensiunilor unei guşe retrosternale (diagnostic diferenţial cu tumorile mediastinale);
2) identificarea ţesutului tiroidian ectopic (de exemplu, guşa de la baza limbii, metastaze ale carcinomului tiroidian);
3) demonstrarea atiroidiei;
4) obţinerea unei imagini a activităţii metabolice a adenoamelor tiroidiene (noduli „calzi" şi „reci");
5) diferenţierea între adenomul tiroidian „cald" şi cel „toxic" (fig. 12 şi 13).

Mulţumesc d-lui dr. doc. *C. Schneider* (Institutul de radiaţii şi Clinica universitară de radiologie, Hamburg-Eppendorf) pentru ajutorul acordat în prezentarea metodelor de investigaţie specifice.

Bibliografie

Lucrări cu caracter general

1. *Bansi, H. W.:* Krankheiten der Schilddrüse. În: Handbuch der inneren Medizin, Ed. a 4-a, vol. VII/l, sub red. lui v. Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegk. Springer, Berlin 1955.
2. *Horst, W.:* Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. În: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin u. Krebsforschung, sub red. lui Schinz, H. R. Thieme, Stuttgart 1959.
3. *Jores, A., H. Nowakowski:* Praktische Endokrinologie, 2. Aufl Thieme, Stuttgart 1964.
4. *Klein, E.:* Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. Thieme, Stuttgart 1960.
5. *Murray, I.P.C.:* Thyroid Disorders. Pitman, London 1964.
6. *Sunderman, F. W., F. W. Sunderman jr.:* Evaluation of Thyroid and Parathyroid Functions. Lippincott, Philadelphia 1963.
7. *Werner, S. C.:* The Thyroid, 2. Aufl. Cassel, London 1962.

Lucrări cu caracter special

8. *Allen jr., H. C., R. L. Libby, B. Cassen:* The Scintillation Counter in Clinical Studies of Human Thyroid Physiology using J^{131}. J. clin. Endocr. 11 (1951), 492.
9. *Bansi, H. W.:* Schilddrüsenhormonanaloge und-metaboliten unter besonderer Berücksichtigung ihrer klinischen Anwendung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. (1962), 196.
10. *Crooks, J., I. P. C. Murray, E. J. Wayne:* Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. Quart. J. Med. 28 (1959), 211.
11. *Günther, R., G. Laubinger, G. Genters, W. Seelheim, C. Damman, A. Kern:* Uber die Aussagefähigkeit der klinischen Untersuchung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Med. Klin. 59 (1964), 930.
12. *Hamolsky, M. W., M. Stein, A. St. Freedberg:* The thyroid hormoneplasma protein complex in man. II. A new in vitro method for study of „uptake" of labeled-hormonal components by human erythrocytes. J. clin. Endocr. 17 (1957), 33.
13. *Greer, M. A.:* Nutrition and goiter. Physiol. Rev. 30 (1950), 513.
14. *Horst, W., G. A. v.Harnack:* Hypothyreosen im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 1 259, 1 292.
15. *Horst, W., F. Kuhlencordt:* Ergebnisse der Strahlentherapie mit Radiojod (J 131). Dtsch. med. Wschr. 79 (1954), 399, 441, 483.
16. *Horst, W., C. Schneider, Kl. J. Thiemann:* Ergebnisse der Radiopapierchromatographie, Szintigraphie und Radioelimination bei 58 Fällen von toxischem Adenom der Schilddrüse. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66. Kongr. 356—361. J. F. Bergmann, München 1961.
17. *Knipping, H. W., P. Rowa:* Stoffwchsel und Energiewechsel. Berlin 1928.
18. *Klein, E.:* Laboratoriumsdiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1478.

19. *König, M. P.:* Klinische Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Therapiewoche 14 (1964), 1 178.

20. *Miles, D. W., I. Surveyor:* Role of the ankle-jerk in the diagnosis and management of thyroid disease. Brit. med. J. 1965/I, 158.

21. *Salter, W. T.:* The metabolic circuit of the thyroid hormone. Ann. N. Y. Acad. Sci. 50 (1949), 358.

22. *Stanbury, J. B.:* În: The Thyroid, ed. a 2-a, sub red. lui Werner, S. C. Cassell, London 1962.

23. *Williams, R. H., J. L. Bakke:* În: Textbook of Endocrinology, 3. Aufl., sub red. lui Williams, R. H. Saunders, Philadelphia 1962.

Paratiroidele

de H. **BARTELHEIMER**, Hamburg

Paratiroidele exercită o acţiune stabilizantă în conţinutul fosfocalcic. În principal, ele au sarcina de a menţine calcemia constantă, condiţionînd astfel funcţia normală a musculaturii şi a sistemului nervos. Din această cauză, hipofuncţia paratiroidiană, antrenînd scăderea calciului ionizat din sînge, determină sindromul de tetanie. După date mai recente, parathormonul, care este substanţa activă în creşterea nivelului calciului sanguin, se află în echilibru antagonic cu calcitonina, o substanţă cu efect opus. Modificările în bilanţul fosforului nu se exteriorizează prin simptome clinice.

Hormonii paratiroidieni nu au nici un efect asupra aspectului somatic, din care cauză hiperfuncţia paratiroidiană, de exemplu, nu va determina un habitus endocrin caracteristic.

Locurile de acţiune a parathormonului sînt diferite :

La nivelul ţesutului osos, el poate mobiliza ionii de calciu. Efectul consecutiv de stimulare a osteoclastelor poate duce la o decalcifiere osoasă globală sau, în unele cazuri, chiar la o decalcifiere strict localizată (tumori brune). Aceasta determină creşterea calcemiei şi a calciuriei.

Poate acţiona şi la nivelul intestinului, stimulînd resorbţia de calciu.

Reglează conţinutul în fosfor, prin inhibiţia retroresorbţiei tubulare a fosforului. În consecinţă, creşte eliminarea fosforului urinar.

Cantităţi mici de parathormon ar stimula funcţia osteoblastică. În 1962, *Copp* (10) emite ipoteza existenţei unui al doilea hormon paratiroidian. Acest hormon, denumit calcitonină, s-a putut pune în evidenţă pînă acum numai experimental, prin scăderea nivelului calciului sanguin la animale. De curînd, cercetările publicate de *Kumar* şi colab. (21), par să-i confirme existenţa. Este totuşi stabilit că acest hormon ia naştere în tiroidă, nu în paratiroidă.

Pentru înţelegerea tulburărilor funcţionale ale paratiroidei trebuie să se ţină seama că excitantul specific pentru exacerbarea funcţiei este reprezentat de scăderea calcemiei şi, poate, în anumite condiţii, de o virare a pH-ului către zona alcalină.

În acest sens, trebuie amintit că în toate procesele neurofiziologice rolul hotărîtor îl joacă numai calciul ionizat, reprezentînd ceva peste jumătate din nivelul determinat al calcemiei. În principiu, deci, ar fi necesar să se determine această componentă. În practică însă, acest lucru se loveşte astăzi încă de dificultăţi tehnice considerabile. Determinarea calcemiei totale (9—10,5 mg% sau

4,5—5,25 mEq/l) satisface necesitățile practice, deoarece raportul calciului ionic față de calciul legat de proteine este rareori tulburat. Bineînțeles că, în cazul hipoproteinemiilor marcate, modificările apărute pot duce la interpretări eronate. Calciul ionizat se poate calcula din valoarea calciului total, determinînd și concentrațiile de albumină și globulină (vezi nomograma din fig. 14 în capitolul referitor la metode).

Cu mult mai puțin constant este nivelul fosforului sanguin, întrucît este dependent de aportul de fosfor alimentar. Valorile normale se consideră, în general, între 3—5 mg%. Calcemia și fosfatemia sînt în echilibru antagonic, respectiv creșterea calciului determină scăderea fosforului și invers.

Constantele sanguine permit numai o evaluare de moment a echilibrului fosfocalcic. Pentru a sesiza aspectele dinamice, sînt necesare explorări mai amănunțite ale bilanțului acestor substanțe cu controlul paralel al concentrațiilor serice. Asemenea analize sînt însă laborioase și cer mult timp. În condiții fiziologice, cu un aport alimentar zilnic de aproximativ 700 mg calciu, se constată, prin determinări efectuate în fecale și în urină, un bilanț calcic echilibrat.

În hiperparatiroidia primară apare un bilanț calcic negativ, determinat în general de o creștere a eliminării calciului prin urină. În anumite cazuri are loc o creștere a osteolizei (osteodistrofia fibroasă generalizată). Prin aceasta bilanțul devine, bineînțeles, negativ.

În cazurile fără participare osoasă, acest bilanț negativ nu apare. De aceea, bilanțul negativ nu este obligatoriu în toate fazele hiperparatiroidei primare.

Și în hiperparatiroidia secundară se constată rezultate variabile în bilanțul calcic ; în acest caz metabolismul intermediar este influențat, în mod decisiv, de modificările funcționale intestinale sau renale. Astfel, în insuficiența renală cronică este caracteristică scăderea calciuriei, cu eliminarea, paralel crescută, de calciu prin fecale. Reiese deci că explorarea bilanțului calcic, deși importantă din punct de vedere științific, nu se recomandă în practică, nu numai pentru că este laborioasă, ci și din cauza variațiilor posibile arătate mai sus.

Din această imagine a fiziopatologiei paratiroidelor se înțelege ușor importanța semnelor clinice în hipo- și în hiperfuncția paratiroidiană (4, 6, 20).

Simptomele hiperparatiroidiei primare pot fi grupate astfel :

1. Afecțiuni renale și ale căilor urinare : urolitiaza, nefrocalcinoza, hiperfosfaturia, poliuria, acidoza de origine tubulară.
2. Sindrom de hipercalcemie. Se poate ajunge la hiperparatiroidie acută, cu pericol letal, fără să apară modificări osoase.
3. Decalcifieri osoase, generalizate sau localizate (tumori brune). Osteopatia comună prin calcipenie este adesea trecută cu vederea la examenul radiologic ! După părerea noastră, biopsia osoasă este indispensabilă. Creșterea fosfatazei alcaline în ser permite elucidări importante.
4. Simptome abdominale : ulcer gastric sau duodenal și pancreatită !

În cazul unui astfel de diagnostic, la început este necesară o explorare radiologică, orientată către un scop precis : radiografia pe gol a rinichilor și căilor urinare, ceea ce creează posibilitatea depistării unei nefrocalcinoze. Radiografia mîinii poate arăta transparențe subperiostale și franjuri în extremități. Modificări asemănătoare se pot evidenţia şi în regiunea laterală a claviculei. Radiografiile dentare pun deseori în evidenţă pierderea *laminei dura*. „Osteopatia calcipenică“ generalizată poate fi evidenţiată, în cazurile în care există, în toate regiunile scheletului. Totuşi, într-un număr mare de cazuri de hiperfuncţie paratiroidiană liza scheletului nu este atît de marcată, încît să apară evidentă pe radiografii. Astfel, în cazul unei urolitiaze, determinarea calcemiei şi a fosfatazei alcaline, precum şi evidenţierea hipercalciuriei pot constitui, singure, argumente de mare valoare pentru diagnostic. Acest lucru este, bineînţeles, valabil şi în prezenţa simptomelor abdominale. Aici trebuie să se atragă atenţia, în mod deosebit, asupra faptului că, aparent, calcinoza pancreatică duce, în primul rînd la pancreatită. În hipercalcemia mai marcată şi de durată mai lungă, la anumiţi indivizi, pot, bineînţeles, să apară şi calcifieri în diferitele organe parenchimatoase.

Pe cît este de clară hiperparatiroidia primară, ca entitate morbidă endocrină-metabolică, pe atît se complică procesele în hiperparatiroidia secundară, apărută fie ca urmare a hiperfuncţiei primare, fie ca urmare a unei insuficienţe renale cronice sau a unei tulburări de resorbţie intestinală. În ultimul caz, hipocalcemia este factorul declanşant al stimulării continue a paratiroidei. Liza osoasă se desfăşoară lent şi neobservat. Gravitatea afecţiunii de bază maschează, de cele mai multe ori, aceste simptome. Trecerea de la hiperparatiroidia primară la cea secundară se însoţeşte de absenţa hipercalcemiei. În formele renale ale hipertiroidiei secundare poate apărea foarte evidentă o acumulare de fosfat, simptom care lipseşte în hiperparatiroidia secundară de origine intestinală. În asemenea cazuri pe primul plan se află tulburările funcţionale fie renale, fie gastrointestinale.

În *hipoparatiroidie* sînt afectate sisteme organice complet deosebite. S-a afirmat totuşi şi existenţa unor modificări osoase în sens opus (17). Lipsesc simptomele renale. În schimb, excitabilitatea crescută a sistemului nervos determină o simptomatologie particulară, care va fi redată aici numai în rezumat.

Semnul Chvostek : excitabilitatea mecanică crescută a nervului facial ; semnul Trousseau : mîna de mamoş la ischemie prin presiune (aplicarea timp de 4 minute a manşetei aparatului de tensiune la o presiune care să determine dispariţia pulsului radial) ; semnul Erb : excitabilitatea electrică crescută. Pe lîngă acestea se menţionează întotdeauna, proba la hiperpnee, subliniind însă că ea poate fi nu rareori pozitivă şi la indivizii sănătoşi. Excitabilitatea mecanică crescută la nivelul peroneului este cunoscută în pediatrie sub numele de semnul Lust.

În hiperfuncţia paratiroidiană, punerea în evidenţă a hipocalcemiei este decisivă pentru diagnostic. Intensitatea tulburărilor de tetanie nu corespunde obligatoriu cu gradul de scădere a calcemiei. Aceasta este uşor de înţeles avînd în vedere, pe de o parte, scăderea componentei ionizate, iar pe de altă parte, creşterea valorilor pH-ului în alcaloză. Din această cauză, pentru diagnosticul hipoparatiroidiei este necesară atît efectuarea analizei biochimice, cît şi explorarea clinică a excitabilităţii.

Punîndu-se problema găsirii unui test adecvat pentru depistarea unei hipo- sau hiperfuncții paratiroidiene, trebuie să se aibă în vedere că se explorează conținutul fosfocalcic, care este dependent nu numai de starea funcțională a paratiroidei, ci este influențat și de o multitudine de alți factori, în special de comportamentul renal, constelația electrolitică (sindromul Conn), starea calitativă a tractului gastrointestinal, aportul alimentar. Bineînțeles că mai joacă un rol și alte influențe reglatorii, de natură neurovegetativă sau endocrină. Din această cauză, fiecare rezultat obținut necesită o verificare critică, înainte de a constitui un argument în dovedirea hiper- sau hipofuncției paratiroidiene. Această concluzie este subliniată, în mod deosebit, prin rezultatele recente obținute în cercetarea tireocalcitoninei.

Teste funcționale *

Determinarea calitativă, respectiv semicantitativă a eliminării de calciu în urină

Testul Sulkowitch (după *Barney* și *Sulkowitch*) (2) constituie o probă calitativă și, într-o oarecare măsură, cantitativă. Reactivul Sulkowitch este format dintr-o soluție tamponată de oxalat, cu un pH astfel ajustat, încît precipită calciul din urină, formînd oxalat de calciu, în timp ce fosfatul rămîne în soluție.

Reactivul Sulkowitch are următoarea compoziție :

Acid oxalic	2,5 g
Oxalat de amoniu	2,5 g
Acid acetic glacial	5,0 ml
Apă distilată *ad.*	150,0 ml

Tehnica. La 5 ml urină filtrată se adaugă 2 ml reactiv Sulkowitch. În 20—30 de secunde amestecul devine tulbure. Intensitatea turbidității este clasificată în cinci grade :

Turbiditatea urinii	*Notarea probei*	*Grad de calciurie*	*Valori presupuse ale calcemiei*
Absentă	0	Fără calciurie sau hipocalciurie	Hipocalcemie
Ușoară	+	Normocalciurie	Normocalcemie (9—10,5 mg%)
Evidentă	++	Hipercalciurie	Hipercalcemie
Aspect lăptos	+++		
Aspect lăptos cu precipitat	++++		

Interpretare. Pentru o orientare rapidă în metabolismul calcic, metoda este indiscutabil de mare importanță practică, putînd depista devierile marcate de la valorile normale, în sensul hipocalciuriei (20 mg

---

* În colaborare cu prof. dr. *F. Kuhlencordt.*

Ca/24 de ore) și hipercalciuriei (500 mg Ca/24 de ore). Trebuie avute în vedere următoarele obiecții : 1) subiectivitate la citirea rezultatului ; 2) analiza se efectuează, de obicei, pe probe izolate de urină. Din acest motiv, pentru o apreciere mai precisă a eliminărilor urinare de calciu, este mai indicată determinarea calciului în urina de 24 de ore. Astfel pot fi evitate interpretări eronate prin precipitări diferite, datorită concentrațiilor diferite de calciu în fiecare probă separată de urină.

În insuficiența renală, reacția Sulkowitch își pierde valoarea probatorie.

Determinarea cantitativă a eliminării de calciu în urină

Această probă are valoare mai mare decît testul Sulkowitch. Se măsoară eliminarea calciului în urina din 24 de ore. *La oameni sănătoși*, eliminarea este între 100 și 300 mg/zi, destul de constant, nefiind influențată în mod substanțial de aportul oral de calciu. Presupunînd o funcționalitate renală normală, se poate afirma că nivelul calciuriei este determinat de concentrația calciului seric.

În *hipocalcemii* eliminările urinare de calciu se situează, de obicei, sub 80 mg în 24 de ore. În majoritatea cazurilor în care calciuria depășește 400 mg/24 de ore, este vorba de o *hipercalcemie* (excepții : hipercalciuria idiopatică cu normocalcemie ; boala Paget).

În elucidarea etiologiei *hipercalciuriei* intră în discuție :

1. Hiperparatiroidia primară
2. Procese proliferative ale scheletului
3. Sarcoidul Boeck
4. Intoxicația cu vitamină D
5. Hipertiroidia
6. Sindromul Burnett (sindromul lapte-alcaline)
7. Osteoporoza acută de imobilizare
8. Hipercalcemia idiopatică
9. Determinări eronate (greșeli de tehnică)

În *hipocalciurie* sînt mult mai puține considerații de diagnostic diferențial.

Intră în discuție următoarele tablouri morbide :

1. Hipoparatiroidia
2. Rahitismul, respectiv osteomalacia
3. Hiperparatiroidia secundară
    a) prin insuficiență renală predominant glomerulară
    b) prin tulburări ale resorbției intestinale
4. Colectarea incompletă a urinii pe 24 de ore sau greșeli de tehnică.

Trebuie relevat în mod deosebit faptul că, în trecere de la hiperparatiroidia primară la cea secundară, hipercalciuria trece în normo- sau hipocalciurie, în funcţie de gradul insuficienţei renale.

Pentru *determinarea cantitativă a calciului* în urină şi ser intră în discuţie următoarele metode :

1. Metoda *Kramer* şi *Tisdall* (18)
2. Metoda *Baron* şi *Bell* [*J. clin. Path.* 12 (1959), 143] cu etilendiamintetraacetat (EDTA).
3. Flamfotometria

Sursele de eroare a metodelor menţionate sînt foarte mici ; ultima metodă ar trebui preferată, fiind cea mai simplă.

Influenţa regimului alimentar asupra hipercalciuriei

În cazurile de *hipercalciurie* este important de aflat dacă aceasta poate fi influenţată printr-un anumit regim alimentar. În acest scop se administrează, după *Bauer* şi *Aub* (8), o alimentaţie limitată cam la 160 mg calciu şi se supraveghează, timp de aproximativ o săptămînă, eliminarea urinară a calciului. Sub acest regim, calciuria trebuie să scadă sub 150 mg/24 de ore. Eliminările de peste 200 mg/24 de ore sînt considerate patologice şi necesită investigaţii suplimentare pentru excluderea unui proces de osteoliză. Cazurile cu hiperparatiroidie primară îşi menţin calciuria ridicată, deşi cercetările noastre în hiperparatiroidia primară confirmată au arătat şi o scădere a hipercalciuriei pînă la valori normale.

Un exemplu de regim alimentar conţinînd 160 mg calciu :

Micul dejun :	60 g pîine neagră 25 g unt 30 g marmeladă Cafea (5 g cafea boabe) + zahăr
Prînz :	100 g friptură de vită + 20 g grăsime 100 g cartofi 20 g roşii înăbuşite + 20 g grăsime 100 g banane
Ora 17 :	30 g pîine neagră + 10 g unt + 30 g miere
Cină :	60 g pîine neagră + 25 g unt + 40 g salam 100 ml suc de mere + 100 ml apă distilată

După părerea noastră, avînd în vedere şi faptul că este atît de laborioasă, valoarea diagnostică a acestui test este destul de redusă.

Explorarea bilanţului calcic

Bilanţul calciului, ca şi cel al *fosforului,* prezintă interes mai mult din punct de vedere ştiinţific, decît din punctul de vedere al diagnosticului diferenţial în analiza funcţională a paratiroidelor. Această explorare necesită o secţie specială de metabolism, în care bolnavul să fie supravegheat de un personal cu experienţă.

Pentru explorarea bilanţului calcic se administrează un regim alimentar calculat, care, în clinica noastră, conţine 700 mg calciu. Rezultatul se obţine analizînd eliminarea calciului (conţinutul de calciu din fecale + cel din urină), comparativ cu aportul de calciu. În *hiperparatiroidia primară,* bilanţul calciului este foarte diferit. Întrebarea, dacă bilanţul calcic este negativ sau pozitiv se stabileşte în principal, după intensitatea eliminării de calciu prin urină. În aceste cazuri creşte, de obicei, resorbţia intestinală de calciu, astfel încît diminuă eliminarea calciului prin fecale.

În *hiperparatiroidia secundară insuficienţei renale* (aşa-numita osteodistrofie renală) se constată deseori un bilanţ negativ de calciu, coexistînd alături de o calciurie scăzută şi eliminări crescute de calciu în fecale. În osteodistrofia renală, mecanismul patogenic al creşterii eliminării calciului prin fecale ar putea fi explicat printr-o scădere a sensibilităţii la vitamină D, de unde se pot deduce posibilităţile de orientare terapeutică.

În *hiperparatiroidia secundară prin tulburări de resorbţie intestinală* poate să apară atît un bilanţ calcic intens negativ, cu eliminări masive de calciu în fecale, cît şi un bilanţ calcic în mod surprinzător pozitiv, astfel încît, în hiperparatiroidia secundară, se poate emite ipoteza unei acţiuni intensificate a parathormonului la nivelul intestinului.

Cinetica calciului seric

Comportamentul calciului seric este de cea mai mare importanţă în evaluarea funcţiei glandelor paratiroide [*Haas* (14) ş.a.]. Valorile normale se situează între 9 şi 10,5 respectiv 11 mg/100 ml. La persoane normale, variaţiile calcemiei în 24 de ore sînt minime, sub ±5% (1).

Se recomandă ca recoltarea sîngelui pentru determinarea calcemiei să se facă dimineaţa pe nemîncate. Trebuie atrasă atenţia ca, în cursul recoltării sîngelui, să se evite o compresiune venoasă prelungită, care determină o creştere a calcemiei.

Se ştie că din cele trei fracţiuni ale calciului seric, cea mai importantă este fracţiunea ionizată, fiind în majoritate responsabilă de simptomatologia stărilor hiper- şi hipofuncţionale ale paratiroidei. Pînă de curînd, calciul ionizat era determinat după nomograma lui *McLean* şi *Hastings* (22). În ultimul timp însă, *Rose* şi colab. au pus la punct o metodă directă de dozare chimică, care ar avea valoare deosebită în depistarea precoce a cazurilor de hiperparatiroidie primară. S-au putut diagnostica hiperparatiroidii primare numai prin valorile crescute ale calciului ionizat, deşi calcemia totală era în limite normale. Este vorba însă de o metodă de determinare complicată şi pretenţioasă. Poate că o valoare practică mai mare o constituie citirea componentei de calciu ionizat pe o nomogramă recomandată recent de *Chamberlin* şi colab. (9) (fig. 14), în care tehnica de lucru necesită atît dozarea calciului, cît şi a albuminei şi globulinei din ser.

Interpretare. Hiperparatiroidia primară se însoţeşte, de cele mai multe ori, de creşterea concentraţiei calciului seric. Cazurile cu calcemii normale constituie excepţii, putînd exista numai creşteri ale fracţiunii ionizate de calciu. În formele de trecere de la hiperparatiroidia primară la cea secundară se pot întîlni valori normale ale calcemiei. Hiperparatiroidia secundară prin insuficienţă renală sau prin malabsorbţie se însoțește, de regulă, de valori scăzute ale calciului seric. Numai în insuficiența renală nivelul fosforului crește pînă la acumulări manifeste de fosfor.

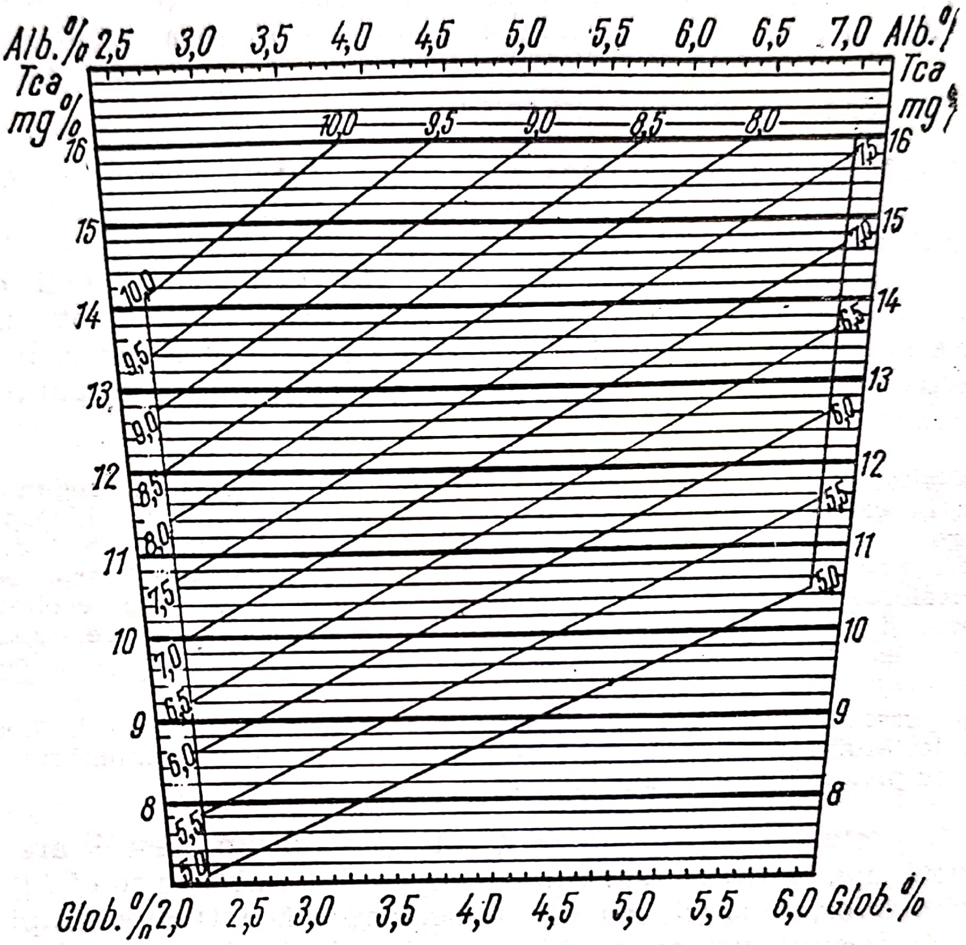


Fig. 14. — Nomogramă pentru determinarea fracțiunii ionizate a calciului în ser [după *Chamberlin, J. A., H. O. Nicholas, E. Hanna :* Surgery 53 (1963) 719]

Testul cortizonic al lui Dent (11)

În 1956, *Dent* introduce un nou test bazat pe acțiunea inhibitoare a cortizonului asupra resorbției intestinale a calciului, comportamentul calcemiei dobîndind în acest caz o deosebită valoare în diagnosticul diferențial al unei hipercalcemii.

Metoda. În cazul în care nu există contraindicații, se administrează cortizon *per os* în doză zilnică de 150—200 mg (sau cantități echivalente din alți derivați corticosteroizi). Se controlează calcemia înainte și la 5, 8 și 10 zile după administrare. Concomitent se determină eliminările de calciu prin urină, ceea ce permite o evaluare mai corectă a raporturilor metabolice.

Interpretare. În condițiile date, în cazul în care hipercalcemia nu este condiționată de o hiperparatiroidie primară, valorile crescute ale calciului seric trebuie să scadă. În cazul hiperparatiroidiei primare, hipercalcemia se menține constantă. Între timp însă, s-au descris cazuri izolate care nu dau răspuns la acest test. Din această cauză, concluziile care se trag din testul cortizonic trebuie coroborate și cu alte date.

Testul intravenos de toleranță la calciu (16)

În 1953, *Howard, Hopkins* și *Connor* (16) au încercat să exploreze funcția paratiroidelor — atît la sănătoși, cît și la bolnavi cu stări hipo- sau hiperfuncționale — prin administrare intravenoasă de calciu. Acest test are la bază următorul principiu din fiziologie : la normali, creșterea calcemiei determină scăderea secreției de parathormon, antrenînd prin aceasta o scădere a fosfatului și o creștere a fosforului seric. În cazurile de hiperparatiroidie primară, fosfaturia și fosfatemia vor rămîne practic nemodificate.

Tehnica. Bolnavul este supus, timp de două zile, unui regim alimentar constant. În cele două zile se colectează toată cantitatea de urină. După primele 24 de ore se administrează, sub formă de perfuzie, în decurs de 4 ore, 1 litru de soluție fiziologică de NaCl cu adaos de 15 mg calciu/kilocorp. Se dozează calciul, fosforul anorganic și proteinele totale în probe de sînge recoltate înainte, la mijlocul și la sfîrșitul perfuziei, precum și la 4 și la 24 de ore după terminarea ei. Se determină concentrația fosforului în urina recoltată pe o perioadă de 24 de ore înainte și după perfuzie.

La persoanele normale, fosfaturia scade după perfuzie. În hipoparatiroidie apare o fosfaturie dramatică. În hiperparatiroidia primară, eliminările fosforului în urină nu prezintă creșteri însemnate.

Interpretare. După experiența de pînă acum, testul are valoarea diagnostică mai mult în evidențierea unei *hipo-, decît a unei hiperfuncții a paratiroidelor.* Perfuzia cu calciu declanșează o creștere rapidă a eliminării fosforului urinar la hipoparatiroidieni. Asupra valorii acestui test în diagnosticul hiperparatiroidiilor, părerile sînt foarte împărțite.

Testul de clearance al fosforului; retroresorbția tubulară de fosfor = RTP

Nivelul fosforului seric la persoane normale, spre deosebire de valorile relativ stabile ale calciului, oscilează mult mai evident în funcție de aportul de fosfor. În consecință, sînt foarte variabile și eliminările renale de fosfor.

Cantitatea absolută de fosfor în urină, în prezența căreia să se poate afirma că este vorba de o hiperfosfaturie, nu a fost încă stabilită în mod sigur. În aprecierea eliminării de fosfor, nivelul fosforului anorganic joacă un rol esențial. După *Snapper* (26), în prezența unei concentrații de fosfor seric de 2,2 mg/100 ml sau mai mică, eliminările urinare care depășesc 400 mg fosfor/24 de ore sînt o dovadă a unui *clearance* renal crescut al fosforului. Eliminarea fosforului renal rezultă din filtrarea și retroresorbția fosforului anorganic, fiind dependentă de volumul de filtrare, de concentrația fosforului seric și de retroresorbția tubulară de fosfor (19).

Caracteristică pentru hiperparatiroidia primară este hiperfosfaturia cu hipofosfatemie.

În ultimii ani aceste date au fost folosite pentru găsirea de noi teste în diagnosticul hiperparatiroidiei. În principiu însă, testul de *clearance* al fosforului, precum și determinarea RTP sînt probe funcționale renale.

Interpretare. În ansamblu, metodele de explorare amintite au valoare limitată în diagnosticul hiperparatiroidiei primare. În clinică trebuie ținut seama de faptul că în majoritatea cazurilor de hiperparatiroidie primară funcția renală este grav afectată, astfel încît concluziile asupra activității paratiroidiene, deduse din comportamentul aparatului renal, pot duce la erori importante.

În cadrul hiperparatiroidiei secundare renale și al hipoparatiroidiei trebuie să ne așteptăm la hiperfosfatemie cu hipofosfaturie. Deoarece există alte metode sigure în diagnosticul anomaliilor funcționale menționate, se poate renunța, în general, la această formă de explorare.

Testul cu perfuzie intravenoasă de calciu radioactiv

Cercetările cu calciu marcat radioactiv (^{45}Ca ; ^{47}Ca), utilizate de curînd pentru explorarea metabolismului scheletului osos, folosesc astfel, indirect, și pentru aprecierea funcționalității paratiroidei. Bineînțeles că aceste determinări nu pot fi efectuate decît în laboratoare specializate.

Bauer (7) recomandă printre altele, următorul test :

Metoda. Se administrează intravenos o doză standard de ^{45}Ca și se urmărește apoi concentrația izotopului în plasmă și în urină (eventual și în scaun), într-un interval de timp de cel puțin două săptămîni.

Interpretare. S-a calculat așa-numita rată de acreție, care, după *Heaney* și *Whedon* (15), comportă în mod normal 9,1—3,9 mg Ca/kilocorp/24 de ore (valoare calculată de diferite grupe de lucru). În hipoparatiroidie se constată valori scăzute, în timp ce în hiperparatiroidie rata de osteogeneză ar fi crescută.

Se consideră că acest test are o mare valoare. Totuși, devierile de la normal nu pot constitui, singure, dovada unei hiper- sau hipofuncțiuni paratiroidiene. Rezultatele trebuie analizate pe larg, în cadrul examenului clinic, deoarece pot să apară modificări ale testului, de exemplu și în anomalii ale funcției tiroidiene. Se mai știe astăzi că rata de acreție nu poate fi echivalată cu rata de osteogeneză.

TABELUL VI

Teste funcţionale	Valori normale	Teste funcţionale pentru hiperparatiroidia primară şi hipoparatiroidie		Teste funcţionale pentru hiperparatiroidia secundară prin insuficienţă renală, respectiv tulburări de resorbţie intestinală	
		Hiperparatiroidia primară	Hipoparatiroidia	Hiperparatiroidie secundară prin insuficienţă renală	Hiperparatiroidie secundară prin tulburări de resorbţie intestinală
Test Sulkowitch	+ sau ++	+++ sau ++++	0 pînă la +	0 pînă la +	0 pînă la +
Calciurie/24 de ore	100–300 mg	> 400 mg	< 80 mg	Normal, respectiv <	<
Influenţarea calciuriei prin regim alimentar	Pozitiv	Negativ	—	—	—
Bilanţ calcic	Pozitiv, respectiv echilibrat	Resorbţia intestinală a calciului crescută Bilanţ variabil	Pozitiv	Resorbţia intestinală a calciului scăzută. Bilanţ pozitiv, respectiv negativ	Negativ sau pozitiv
Calciu seric	9–10,5 (pînă la 11) mg%	Crescut	Scăzut	Scăzut	Scăzut
Test cortizonic	Pozitiv	Negativ	—	—	—
Testul intravenos de toleranţă la calciu (*Howard* şi colab.)	Scăderea fosfaturiei	Nu scade fosfaturia	Creştere rapidă a fosfaturiei	—	Scădere mai marcată decît la normali a fosfaturiei
Fosfor anorganic seric	3–4,5 (5) mg%	Scăzut	Crescut	Crescut, respectiv normal	Normal, respectiv scăzut

Fosfor anorganic eliminat prin urină	~400—800 mg/24 de ore	Crescut	Scăzut	Scăzut	Normal sau crescut
Clearance-ul fosforului	13,1 ml/min.*	Crescut	Scăzut	Scăzut	Normal sau crescut
Retroresorbție tubulară a fosforului anorganic (RTP %)	83 %*	Scăzut	Crescut	—	Normal sau scăzut
Testul intravenos cu calciu radioactiv	Fosfaturia crește de 5—6 ori	Crește așa-numita rată de osteogeneză	Scade așa-numita rată de osteogeneză	—	—
Test Ellsworth-Howard	Crește fosfaturia de 5—6 ori	Nu crește fosfaturia mai departe	Crește de 10 ori fosfaturia	—	—
Biopsia crestei iliace	Echilibru normal între liză și sinteză	Tipic: osteoclazie fibroasă. Atipic: osteoporoză	Fără importanță	Osteoclazie fibroasă. Înmulțire a osteoblastelor și osteoidelor	Osteoclazie fibroasă, osteoporoză, osteomalacie
Scintigrafie	Nu s-a reușit pînă acum marcarea paratiroidei	Marcarea adenomului cu ^{75}Se-metionină	Marcarea paratiroidei în aceste afecțiuni nu prezintă interes		

+ pînă la ++++ = diferite grade în citirea rezultatelor.
* Valori medii după *Kuhlencordt* și *Lange (19)*

Testul Ellsworth-Howard (12)

Prin administrarea intravenoasă a parathormonului se obţine o eliminare renală crescută de fosfor. Gradul fosfaturiei depinde de doza parathormonului, de starea funcţională a paratiroidei şi de sensibilitatea tubilor renali.

Metoda. Se administrează intravenos pacientului, pe nemîncate, un extract paratiroidian standardizat (200 U. = 2 ml). Se determină cantitatea de fosfor eliminată pe oră în urină timp de 3 ore înainte şi de 5 ore după injectare. Pentru verificarea activităţii extractului folosit, explorarea trebuie efectuată în paralel şi la o persoană normală.

Interpretare. Testul are valoare, în primul rînd, în depistarea unei hipofuncţii paratiroidiene, ca şi a unei pseudohipoparatiroidii.

La normali, eliminarea fosforului urinar creşte pînă la de 5—6 ori. La hipoparatiroidieni, eliminarea fosforului urinar depăşeşte aproximativ de 10 ori valorile iniţiale. Se pune problema unei pseudohipoparatiroidii în cazurile în care cantităţile de fosfor urinar cresc numai de 1—2 ori faţă de cifrele iniţiale.

Biopsia crestei iliace

Efectul osteoclastic, apărut în urma unui exces de parathormon poate fi cercetat prin examen histologic. În acest scop, noi efectuăm biopsia din creasta iliacă, folosind un ac construit în mod special [pentru amănunte de tehnică, vezi *Bartelheimer* (4)]. Bineînţeles că se pot face prelevări şi din oricare alt os, care permite recoltarea unui material utilizabil pentru frotiuri histologice.

Diagnosticul scintigrafic al adenomului

În hiperparatiroidia primară, există, de regulă, un adenom activ din punct de vedere endocrin ; uneori, se pot găsi mai multe adenoame. Numai în cazuri izolate există o hiperplazie globală a celulelor epiteliale. Pînă în prezent, localizarea acestor adenoame nu se puteau face decît intraoperator. Ca şi autorii americani (13, 24), şi noi am reuşit localizarea scintigrafică a adenomului. Aceasta este posibilă numai dacă adenomul nu se suprapune unui plan osos radiocaptator. Se foloseşte ^{75}Se-metionină [amănunte vezi la *Bartelheimer* şi colab. (5)]

Tabelul VI, de la pag. 68—69, redă, în ansamblu, testele funcţionale utilizate în diagnosticul tulburărilor paratiroidiene.

Bibliografie

1. *Anderson, I.* : Metabolic Bone Diseases and Diagnostic Procedures. În : Bone Metabolism, sub red. lui Sissons, H. A. Pitman, London 1963.

2. *Barney, I. D., H. W. Sulkowitch :* Progress in the management of urinary calculi. J. Urol. 37 (1937), 746.
3. *Baron, D. N., I. L. Bell :* A simple specific titration method for serum calcium. Clin. chim. Acta 2 (1957) 327.
4. *Bartelheimer, H. :* Osteopathien, die den Internisten angehen. Internist 3 (1926), 233.
5. *Bartelheimer, H., R. Fritzsche, F. Kuhlencordt, C. Schneider, L. Zukschwerdt :* Auffindung eines Nebenschilddrüsenadenoms erst nachszintigraphischer **Darsttellung mit ^{75}Se-Methionin, Klin. Wschr. 43 (1965), 854.**
6. *Bartelheimer, H., I. M. Schmitt-Rhode :* Die Biopsie des Knochens als differentialdiagnostische klinische Methode, Klin. Wschr. 35 (1957), 429.
7. *Bauer, G. C. H. :* ^{85}Sr and ^{74}Ca in the Study of Bone, In : Radioisotopes and Bone, hsg. von McLean, F. C., P. Lacroix, A. M. Budy. Blackwell Oxford 1962.
8. *Bauer, W., I. D. Aub :* Studies of inorganic salt metabolism. I. Ward routine and methods. J. Amer. diet. Ass. 3 (1927), 106.
9. ***Chamberlin, J. A., H. O. Nicholas, Ed. Hanna :*** Experience with hyperparathyroidism. Surgery 53 (1963), 719.
10. ***Copp, D. H., E. C. Cameron, B. A. Cheney, A. G. F. Davidson, K. G. Henze :*** Evidence vor Calcitonin-A New Hormone from Parathyroid that lowers Blood Calcium Endocrinology 70 (1962), 638.
11. *Dent, C. E. :* The cortisone test for hyperparathyroidism, Brit. med. J. 1956/I, 230.
12. *Ellsworth, R., J. E. Howard* : Studies on the physiology of the parathyroid glands. Bull. Johns Hopk. Hosp. 55 (1934), 296.
13. ***Di Giulio, W., W. H. Beierwaltes :*** Parathyroid Scanning with Selenium 75 Labelled Methionine, J. nucl. Med., 5 (1964), 417.
14. ***Haas H. G. :*** Neue Ansichten über Regulation und Tätigkeit der Parathyreoidea, Schweiz. med. Wschr. 94 (1964), 573.
15. ***Heaney, R. P., G. D. Whedon :*** Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. J. clin. Endocr. 18 (1958), 1246.
16. *Howard, I. E., T. R. Hopkins, T. B. Connor :* On certain Physiological Responses tot intravenous Injection of Calcium Salts into normal, Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Persons. J. clin. Endocr. 13 (1953), 1.
17. *Jesserer, H. :* Hypoparathyreoidismus, Internist 5 (1964), 192.
18. *Kramer B., F. F. Tisdall :* A simple Technique for the determination of calcium and magnesium in Small amounts of Serum, J. biol. Chem. 47 (1921), 475.
19. Kuhlencordt, F., H. Lange : Vergheichende renale Phosphatclearance-Untersuchungen beim Hyperparathyreoidismus und beim sog. Phospatdiabetes. Dtsch. Arch. klin. Med. 209 (1963), 136.
20. *Kuhlencordt, F., C. Lozano-Tonkin :* Die Klinik des Hyperparathyreoidismums. Internist 5 (1964), 197.
21. *Kumar, M. A., G. V. Foster, I. McIntyre :* Further evidence for calcitonin. Lancet 1964/II, 480.
22. McLeac, *F. C., A. B. Hastings :* Clinical estimation and significance of calcium-ion concentration in the blood. Amer. J. med. Sci. 189 (1935), 601.
23. *Potchen, E. I. :* Selective isotopic labeling of the human parathyroid. J. clin. Endocr. 24 (1964), 1125.
24. *Potchen, E. I., S. J. Adelstein, I. B. Dealy, S. Borden :* Radioisotopic localization of the overactive human parathyroid. Amer. J. Roentgenol, 93 (1965), 955.
25. *Rose, G. A. :* Clin. chim. Acta 2 (1957), 227.
26. *Snapper, I. :* Bedside Medicine. Grune & Stratton, New York — London 1960.

Corticosuprarenala

de J. TAMM, Hamburg

Observaţii preliminare de fiziologie normală şi patologică

După cunoştinţele actuale, corticosuprarenala (CSR) produce exclusiv hormoni steroizi. Fac excepţie numai unele tumori extrem de rare, care fabrică o substanţă asemănătoare cu hormonul gonadotrop corionic uman (HCG) (73). Din numărul mare de steroizi ai CSR izolaţi, numai un număr restrîns pot fi menţionaţi drept produse de secreţie cu importanţă biologică. Doi dintre ei, cortizolul şi aldosteronul, sînt absolut necesari pentru desfăşurarea normală a numeroase procese metabolice din organism. Absenţa lor este incompatibilă cu viaţa.

Împărţirea corticosuprarenalei normale în cele 3 zone — glomerulara, fasciculata şi reticulara — este completă, începînd din primele luni ale vieţii, după ce a involuat aşa-numita zonă X, fetală. Ca urmare, compoziţia steroizilor CSR la nou-născut prezintă, în comparaţie cu copilul mai în vîrstă, respectiv cu adultul, deosebiri de care trebuie să se ţină seama în problemele de diagnostic. Pe baza observaţiilor făcute la animale de laborator, ca şi în anumite cazuri cu modificări patologice ale activităţii CSR umane, s-a stabilit că împărţirea în zone a CSR se reflectă într-o funcţie de biosinteză diferită. Astfel, de exemplu, se pare că sediul predominant de formare a aldosteronului este zona glomerulară, iar al cortizolului ar fi zona fasciculată şi reticulară. Corticosteronul provine din ambele zone. Corticosuprarenala nu are capacitatea de a depozita cantităţi mari de hormoni. Are însă posibilitatea ca, la o stimulare cu ACTH, să reacţioneze rapid printr-o intensificare a biosintezei (vezi p. 107). Această intensificare a hormonogenezei sub acţiunea ACTH-ului priveşte cu precădere cortizolul şi, în mai mică măsură, corticosteronul. Producţia de aldosteron este crescută de ACTH numai în anumite condiţii şi numai temporar (79, 107). Totuşi, trebuie subliniat faptul că bolnavii cu o perturbare a secreţiei de ACTH manifestă, sub influenţa unui regim alimentar sărac în sodiu, numai o creştere relativ redusă a aldostenuriei (77). Cercetările recente fac să se contureze presupunerea că şi la om hipertensina este un stimulent

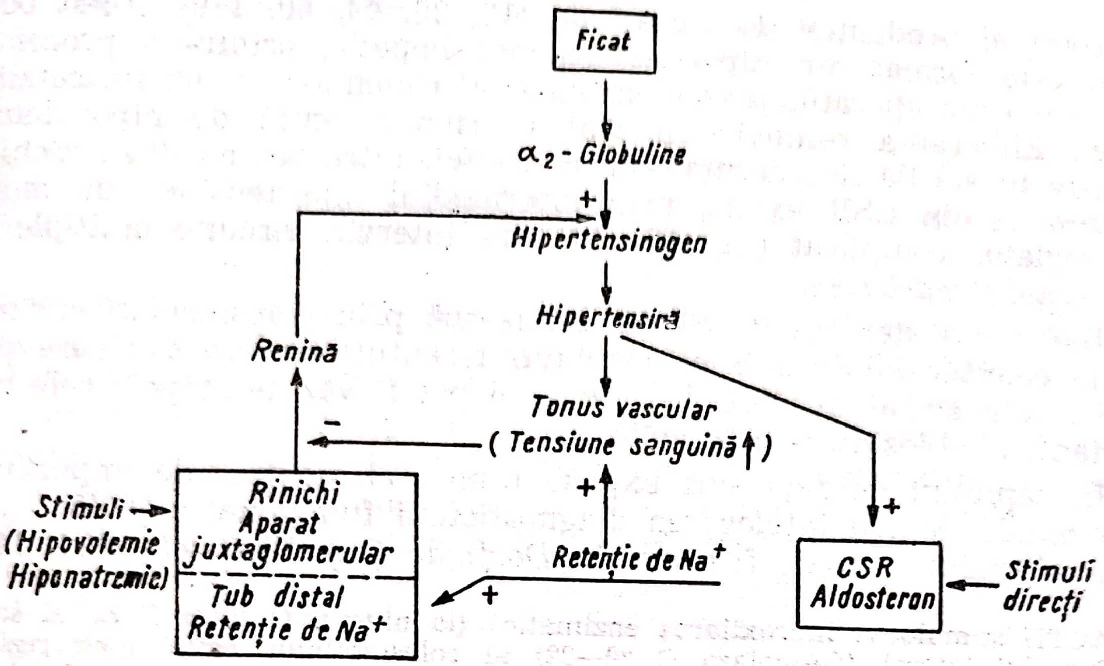

Ficat
α₂ - Globuline
+
Hipertensinogen
Hipertensină
Renină
−
Tonus vascular
(Tensiune sanguină ↑)
+
+
Stimuli
(Hipovolemie
Hiponatremie)
Rinichi
Aparat
juxtaglomerular
Tub distal
Retenție de Na⁺
Retenție de Na⁺
+
CSR
Aldosteron
Stimuli
direcți

Fig. 15. — *Reprezentare schematică a reglării secreției de aldosteron.*

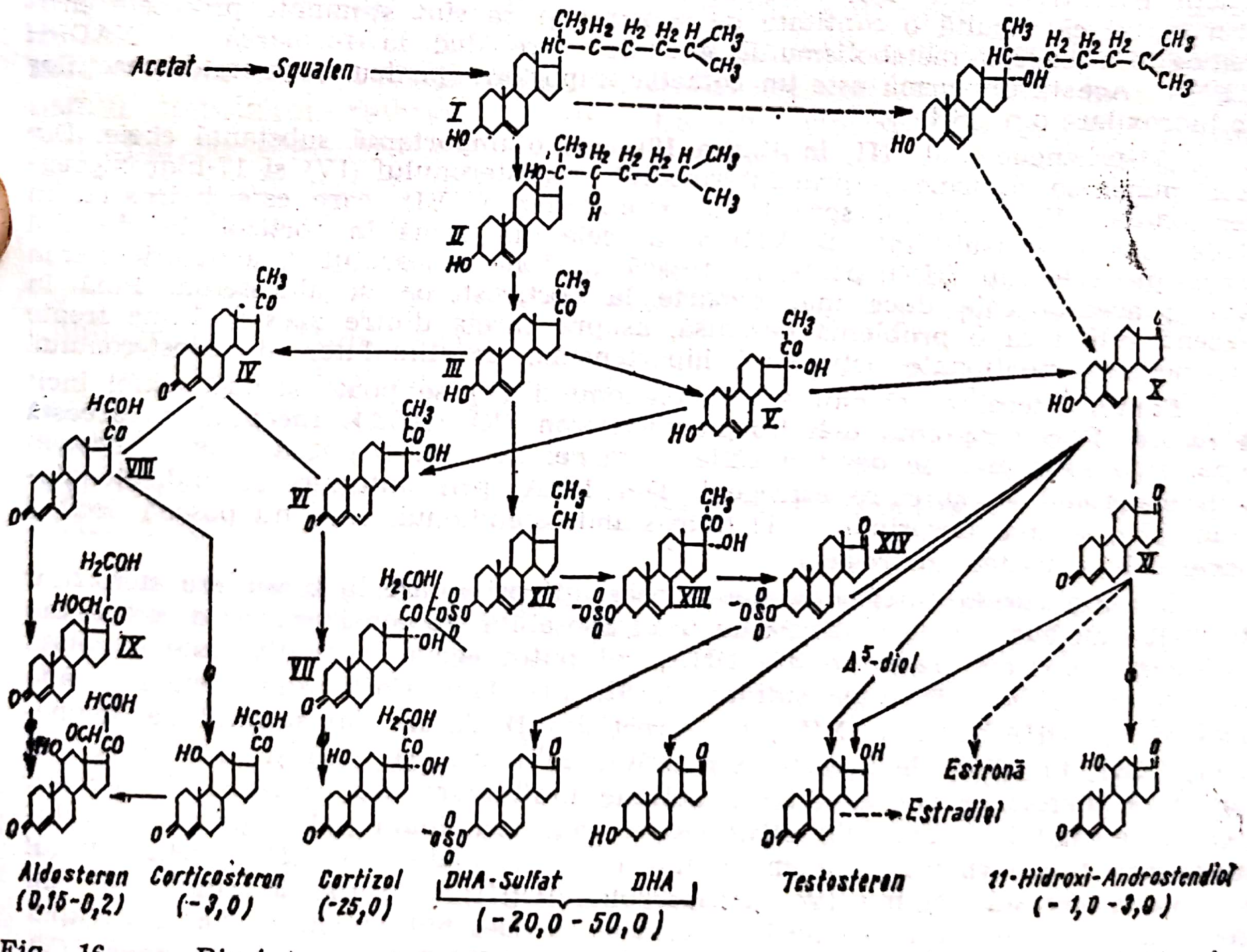

Acetat
Squalen
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
XI
XII
XIII
XIV
Δ⁵-diol
Estronă
Estradiol
Aldosteron
(0,15-0,2)
Corticosteron
(~3,0)
Cortizol
(~25,0)
DHA-Sulfat
DHA
(~20,0 - 50,0)
Testosteron
11-Hidroxi-Androstendiol
(~1,0 - 3,0)

Fig. 16. — Biosinteza steroizilor corticosuprarenali (cantitatea secretată în mg/24 de ore).

important al producției de aldosteron (16, 26, 44, 60, 119). Acest octapeptid este format din hipertensinogenul hepatic, printr-un proces în care renina din aparatul juxtaglomerular al rinichilor are un rol catalitic decisiv. Eliberarea reninei din rinichi este crescută de hipovolemie, respectiv în stările de carență sodică. Astfel, între renina din rinichi și aldosteronul din CSR există, prin intermediul hipertensinei, un mecanism reglator complicat (fig. 15), în care intervin circuite multiple de retroreacție *(feed-back)*.

Biosinteza steroizilor CSR se realizează prin transformări enzimatice ale colesterolului, care provine din torentul sanguin sau care este sintetizat din acetat în CSR. În figura 16 pot fi văzute etapele cele mai importante ale biosintezei steroizilor.

În capitolul de față sînt expuse numai elementele de importanță fundamentală pentru înțelegerea diagnosticului funcțional al CSR ; literatura de amănunt poate fi găsită în *Dorfman* (32), *Wettstein* (111, 112).

ACTH stimulează hidroxilarea enzimatică (la nivelul C 20 și C 22) și scurtarea lanțului lateral (desmolaza C 20—22) al colesterolului, astfel încît rezultă o cantitate crescută de $\triangle^5$-pregnenolon (compușii I, II, III, în figura 16). Celelalte reacții enzimatice din CSR sînt, în mod evident, influențate numai de ACTH, prin faptul că rezultă o cantitate de substrat și că sînt stimulate procesele enzimatice din cadrul metabolismului glucidic, care duc la formarea de NADPH (TPNH). Acesta din urmă este un cofactor important pentru majoritatea reacțiilor de hidroxilare din CSR.

$\triangle^5$-pregnenolonul (III, în figura 16) este o importantă substanță cheie. Din acest punct, se desprind — prin intermediul progesteronului (IV) și 17-hidroxipregnenolonului (V), două căi spre 17-hiroxiprogesteron (VI), care este hidroxilat în 11-dezoxicortizol (substanța S, VII) și în cele din urmă în cortizol. Pe de altă parte, progesteronul (IV) poate să treacă în bine-cunoscutul dezoxicorticosteron (VIII) ; această cale duce mai departe la corticosteron și aldosteron. Pînă în prezent, este încă o problemă deschisă, asupra căreia dintre aceste ultime trepte intermediare menționate acționează hipertensina, ca stimulator al aldosteronului.

Lanțul lateral al 17-hidroxipregnenolonului (V) se poate scinda, astfel încît să rezulte 17-cetosteroidul dehidroepiandrosteron (X) (DHA). Începînd cu această importantă substanță, se deschid căile către cel mai important androgen endogen — testosteronul — și către estrogeni. Din DHA, prin intermediul androstendionului (XI), se mai desprinde și 11-hidroxiandrostendionul, care nu posedă decît o foarte slabă activitate androgenă.

Într-o perioadă anterioară, două observații privitoare la biosinteza steroizilor din CSR s-au bucurat de o atenție cu totul deosebită. Se considera, cu o certitudine surprinzătoare, că o fracțiune din DHA, cel puțin egală cantitativ, este secretată de CSR sub formă de ester sulfat (17, 62, 105, 113). Corticosuprarenala umană poate forma DHA-sulfatul (XIV), fie direct din DHA, fie din sulfatul de pregnenolon (XII). În afară de aceasta, s-a arătat că numeroși produși intermediari ai biosintezei steroizilor pot exercita o acțiune inhibitoare asupra formării treptelor precedente. Astfel, de exemplu, DHA (X) și androstendionul (XI) acționează inhibitor asupra transformării pregnenolonului (III) în progesteron (IV). DHA-sulfatul nu posedă această acțiune (57). Pregnenolonul (III) exercită, la rîndul lui, un efect inhibitor asupra hidroxilării ulterioare a 20-α-hidroxicolesterolului (treapta intermediară dintre I și II). Prezența compusului 17-α-hidroxipregnenolon (V) suprimă din nou această inhibiție.

Din aceste constatări, se poate trage uşor concluzia că gradul de sulfatare al DHA şi pregnenolonului reprezintă un important reglator intern al CSR, în ce priveşte biosinteza steroizilor. Se înţelege de la sine, că o deficienţă patologică a acestor mecanisme reglatoare proprii este urmată, de exemplu, de o predominanţă relativă a formării de steroizi C 19 (DHA şi alţii), care poate atrage o producţie crescută, spre exemplu, de testosteron.

Ritmurile normale ale secreţiei hormonilor din CSR sînt redate în figura 16. Ele variază în limite mai mici sau mai mari, în raport cu metoda utilizată. Datele dau ordinele de mărime corespunzătoare. O stimulare maximă a CSR de către ACTH poate să crească temporar de zece ori viteza de secreţie a cortizolului. ACTH determină în plus o secreţie crescută de corticosteron, de DHA şi, în mod mai puţin constant, de aldosteron. Secreţia de testosteron şi estrogeni din CSR nu a fost încă dovedită în mod concludent; totuşi, faptul că aceşti steroizi continuă să se elimine prin urina bărbaţilor, respectiv a femeilor gonadectomizate, sprijină ipoteza că ei sînt produşi, în cantităţi mici, şi de CSR normală.

Întrucît diagnosticul funcţional al CSR se bazează cu predominanţă pe dozarea metaboliţilor hormonilor CSR eliminaţi prin urină, se impune să fie cunoscute căile principale ale degradării steroizilor la periferie, spre a evita interpretările eronate. Rolul cel mai important în metabolismul steroizilor revine ficatului. La om, rinichii reprezintă organul principal de eliminare a steroizilor. Pe lîngă aceasta, se poate admite şi existenţa unui metabolism al steroizilor în rinichi. Restul organelor periferice (muşchi etc.) au în mod evident numai o participare limitată la catabolizarea hormonilor steroizi. La om, în general, eliminarea steroizilor prin bilă, salivă, sucul gastric etc., poate fi trecută cu vederea (bibliografia la *Tamm*) (102).

Figura 17 ilustrează metabolismul cortizolului. În plus, ea conţine date asupra cantităţilor fiecărui metabolit eliminat prin urină. Chiar cititorul care nu înţelege în amănunt formulele prezentate, va descoperi cîteva particularităţi la considerarea metaboliţilor cortizolului şi cortizonului.

Cea mai mare parte din produşii de metabolism şi-a pierdut dubla legătură din inelul A; ea a fost redusă. În plus, gruparea ceto- de la C 3 a fost transformată într-un hidroxil. Compuşii rezultaţi astfel sînt tetrahidroderivaţii cortizolului şi cortizonului. Ei se deosebesc, ca şi substanţele de origină, prin gruparea hidroxil-, respectiv ceto-, la C 11. Compuşii tetrahidro- pot să fie hidroxilaţi în continuare la nivelul grupării cetonice C 20 a lanţului lateral. Prin aceasta, se formează α- şi β-cortolul respectiv α- şi β-cortolonul. Tetrahidroderivaţii, împreună cu cortolii şi cortolonii, formează cea mai mare parte a metaboliţilor cortizolului. Considerăm, de asemenea, cortizonul drept un produs labil al metabolismului cortizolului, care este el însuşi inactiv, dar poate fi redus în cortizol — în anumite condiţii. 6-β-hidroxicortizolul este un metabolit al cortizolului, care există la adult, dar care joacă rolul principal în perioada post-natală şi în prima copilărie. El poate fi eliminat în cantităţi mai mari prin rinichi, ca steroid liber, în timp ce metaboliţii menţionaţi mai înainte devin hidrosolubili şi pot ajunge mai uşor

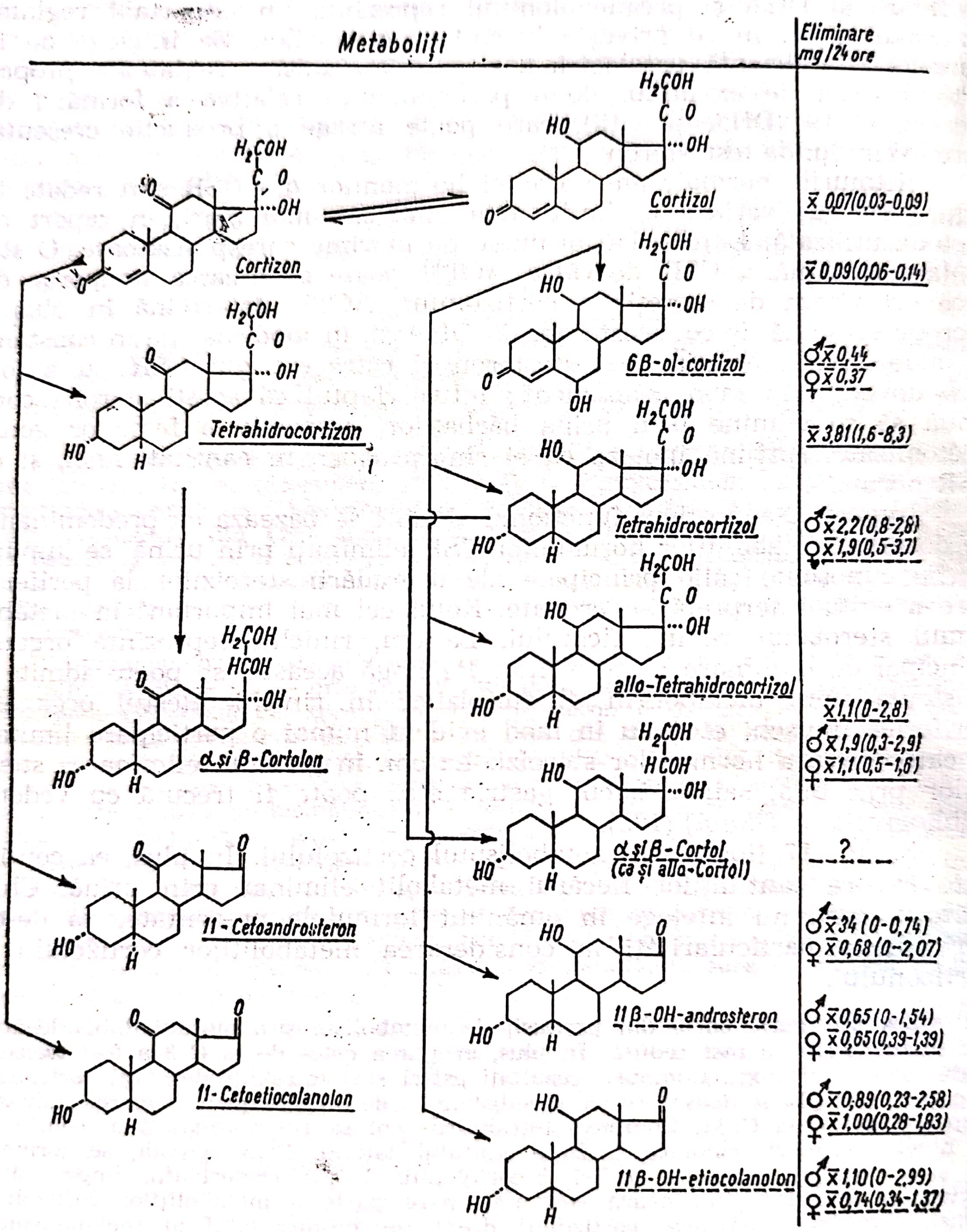

Metaboliţi
Eliminare mg/24 ore
Cortizon
Cortizol
x̄ 0,07(0,03-0,09)
x̄ 0,09(0,06-0,14)
6 β-ol-cortizol
♂ x̄ 0,44
♀ x̄ 0,37
Tetrahidrocortizon
x̄ 3,81(1,6-8,3)
Tetrahidrocortizol
♂ x̄ 2,2(0,8-2,8)
♀ x̄ 1,9(0,5-3,7)
allo-Tetrahidrocortizol
α şi β-Cortolon
x̄ 1,1(0-2,8)
♂ x̄ 1,9(0,3-2,9)
♀ x̄ 1,1(0,5-1,6)
α şi β-Cortol (ca şi allo-Cortol)
?
11-Cetoandrosteron
♂ x̄ 34 (0-0,74)
♀ x̄ 0,68 (0-2,07)
11 β-OH-androsteron
♂ x̄ 0,65 (0-1,54)
♀ x̄ 0,65(0,39-1,39)
11-Cetoetiocolanolon
♂ x̄ 0,89(0,23-2,58)
♀ x̄ 1,00(0,28-1,83)
11 β-OH-etiocolanolon
♂ x̄ 1,10(0-2,99)
♀ x̄ 0,74(0,34-1,37)

Fig. 17. — Metaboliţii cortizolului în urină. Concentraţiile au fost stabilite pe adulţi sănătoşi.

în urină, numai după cuplarea cu acid glicuronic la hidroxilul C 3. Doar o proporție relativ redusă este conjugată cu acidul sulfuric. Corticosteronul suferă procese asemănătoare de transformare metabolică, care duc în ansamblu la trei tetrahidroderivați.

Aproximativ 7—10% din cortizol și cortizon, se degradează în 17-cetosteroizi, prin scindarea oxidativă a lanțului lateral. Cei patru derivați posibili sînt redați în porțiunea inferioară a figurii 17. Trebuie luat în considerare faptul că și alți produși de secreție ai CSR, ca 11-β-hidroxiandrostendionul (vezi fig. 16) și androsteronul, produc aceiași 17-cetosteroizi. 11-hidroxi- și 11-ceto-17-steroizii sînt caracterizați prin această funcție acidă la nivelul C 11, ca produși rezultați din steroizii CSR. Această funcție acidă se menține la toți metaboliții steroizilor CSR și înlesnește astfel clasificarea. 17-cetosteroizii menționați apar în urină, de asemenea în mod predominant, sub formă de glicuronozizi.

Din punct de vedere cantitativ, dehidroepiandrosteronul (DHA) este cel mai important produs de secreție al CSR. Totuși, nu este pe deplin clarificată problema semnificației fiziologice care revine acestui steroid, în afara suprarenalelor. El circulă în plasmă, cuplat cu acidul sulfuric și, după cum s-a spus mai înainte, vine sub formă conjugată, în parte direct din CSR. Fracțiunea secretată liber a DHA ar trebui să fie sulfatată foarte repede în ficat. Sulfatul de DHA din plasma gravidelor servește, cel puțin în parte, drept treapta intermediară pentru biosinteza estrogenilor placentari (27). DHA apare ca produs intermediar atît în testicul, cît și în ovar, iar metaboliții lui — androsteronul și etiocolanolonul (fig. 18) pot lua naștere, de asemenea, din testosteron. Din toate acestea, rezultă că determinarea 17-cetosteroizilor totali nu are decît o valoare limitată atît în diagnosticul afecțiunilor CSR, cît și al gonadelor (vezi și p. 146).

Aldosteronul are o situație aparte, nu numai prin mecanismul reglării lui, ci și prin metabolismul lui periferic. Aproximativ 7—10% din cantitatea produsă zilnic apare în urină fără modificări la nivelul scheletului steroidic. Hormonul devine doar mai ușor miscibil cu urina prin esterificarea cu acid glicuronic la C 18. Denumirea de lucru a acestui produs de conjugare, încă incomplet identificat, este „3-oxo-conjugat“ (*Tait*). Există unele indicații, în sensul că acest conjugat poate lua naștere și în cuprinsul rinichilor (69). 3-oxo-conjugatul aldosteronului este metabolitul cel mai important pentru diagnostic, deși tetrahidroderivații sînt mai importanți din punct de vedere cantitativ (fig. 19). Faptul are motive pur metodologice.

De îndată ce cortizolul părăsește CSR, el este legat în proporție de aproximativ 95—97% de o proteină specifică de transport, denumită „transcortină“ (25). Numai fracțiunile restante de 3—5% sînt biologic active. Pînă în prezent, nu se cunosc mecanismele care asigură la periferie decuplarea cortizolului de transcortină, menținînd în permanență o concentrație suficient de ridicată de hormon liber. Concentrația transcortinei și aceea a cortizolului total din plasmă, crește sub acțiunea estrogenilor (graviditate, tratament cu estrogeni în carcinomul de prostată, preparate inhibitoare pentru ovulație). Metodele curente pentru dozarea cortizolului plasmatic prind concentrația totală a acestui steroid (vezi p. 104). În vederea unei diferențieri mai fine, sînt necesare procedee speciale de dializă. Deși transcortina are o mare afinitate pentru cortizol, totuși posedă numai o capacitate limitată de legare. În mod normal, această capacitate este epuizată la o concentrație plasmatică a cortizolului de aproximativ 30 μg/100 ml. Intervin apoi alte α-globuline. Corticosteronul, aldosteronul și sulfatul de DHA sînt legați de proteinele plasmatice într-o proporție mai mică decît cortizolul. Pe cît se pare, nu există albumine specifice de transport pentru acești steroizi.

Modificările patologice ale producției hormonale din CSR, în sensul unei hiper- sau hipofuncții, au în parte cauze foarte variate și interesează fie toți hormonii, fie numai unele căi limitate ale biosintezei.

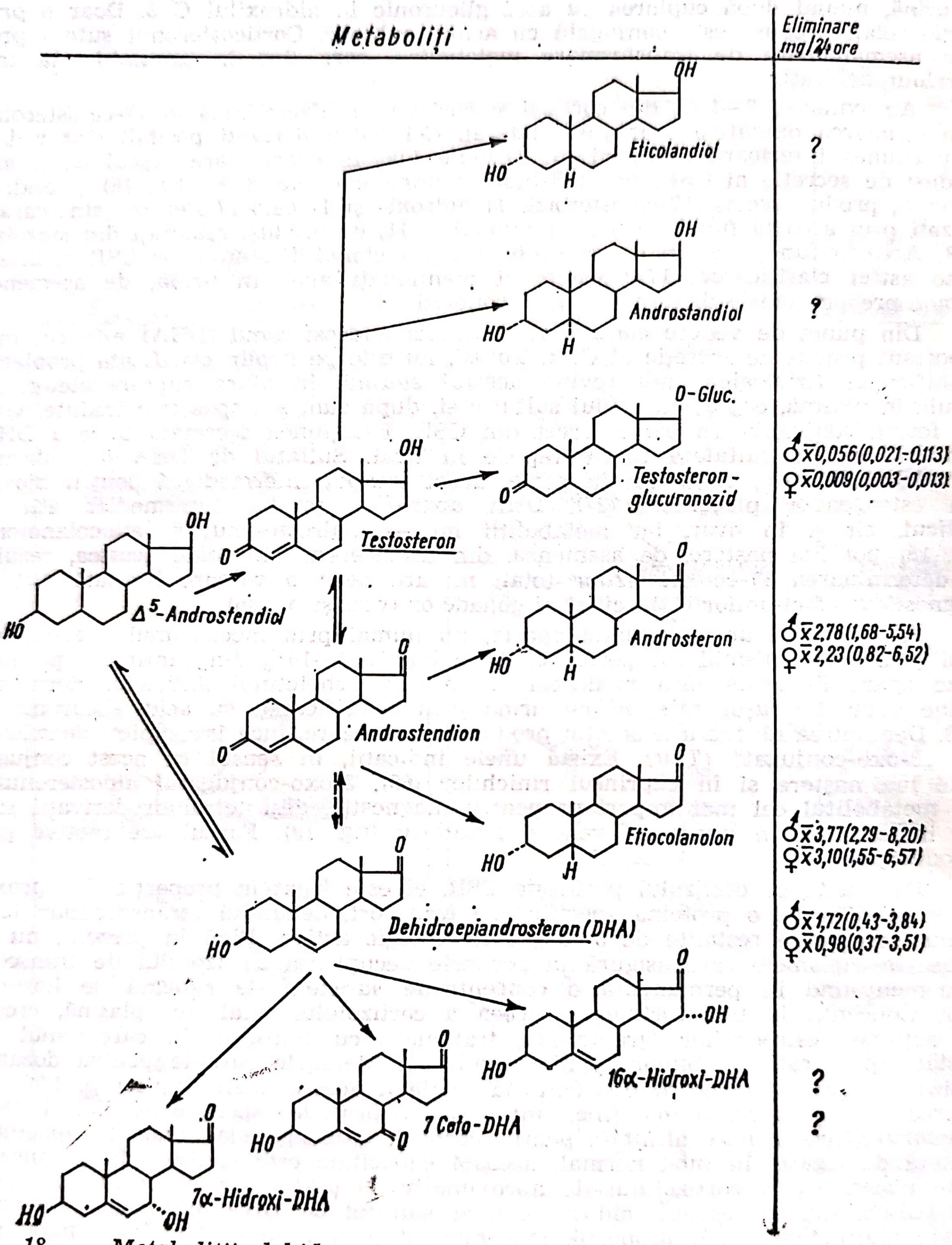
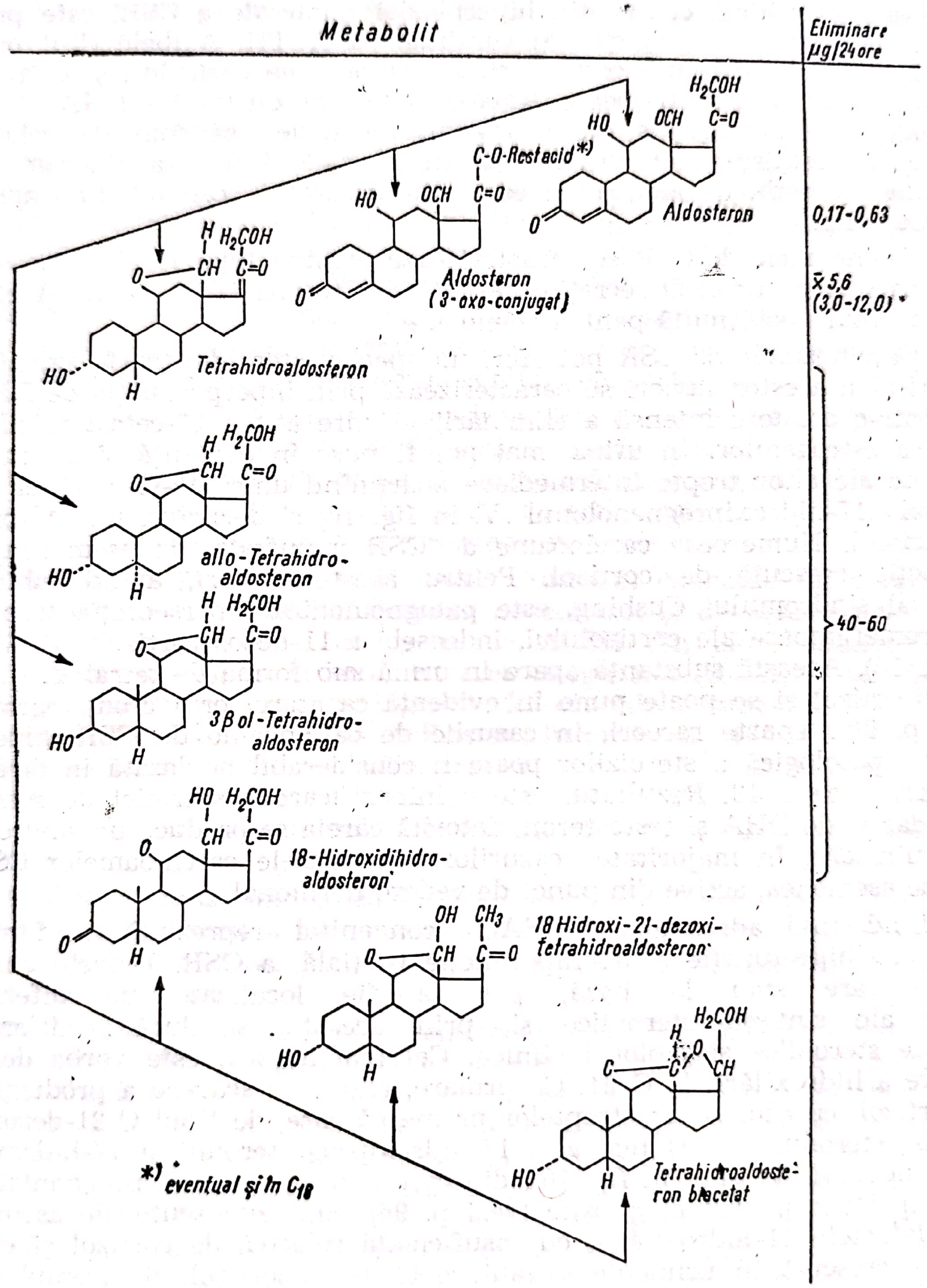

Metaboliţi
Eliminare mg/24 ore
Eticolandiol
?
Androstandiol
?
O-Gluc.
Testosteron-glucuronozid
♂ x̄ 0,056 (0,021-0,113)
♀ x̄ 0,009 (0,003-0,013)
Testosteron
Δ⁵-Androstendiol
Androsteron
♂ x̄ 2,78 (1,68-5,54)
♀ x̄ 2,23 (0,82-6,52)
Androstendion
Etiocolanolon
♂ x̄ 3,77 (2,29-8,20)
♀ x̄ 3,10 (1,55-6,57)
Dehidroepiandrosteron (DHA)
♂ x̄ 1,72 (0,43-3,84)
♀ x̄ 0,98 (0,37-3,51)
16α-Hidroxi-DHA
?
7 Ceto-DHA
?
7α-Hidroxi-DHA
HO
OH
O
H

Fig. 18. — Metaboliţii dehidroepiandrosteronului, androstendionului şi testosteronului în urmă. Concentraţiile au fost stabilite pe adulţi sănătoşi, indiferent de vîrstă.


Metabolit
Eliminare µg/24 ore
Aldosteron
0,17-0,63
C-O-Restacid*)
Aldosteron (3-oxo-conjugat)
x̄ 5,6 (3,0-12,0)*
Tetrahidroaldosteron
allo-Tetrahidro-aldosteron
3β ol-Tetrahidro-aldosteron
18-Hidroxidihidro-aldosteron
40-60
18 Hidroxi-21-dezoxi-tetrahidroaldosteron
Tetrahidroaldosteron biacetat

*) eventual şi în C_{18}

Fig. 19. — *Metaboliţii aldosteronului în urină.* Concentraţiile au fost stabilite pe adulţi sănătoşi.

Sindromul Cushing, consecutiv hiperplaziei bilaterale a CSR, este provocat de o stimulare crescută şi continuă cu ACTH. Ambele CSR produc în cantitate crescută cortizol şi, în majoritatea cazurilor, şi corticosteron. În acelaşi timp, poate fi crescută şi producţia de DHA şi de androgeni (testosteron) şi de estrogeni. La femei, se constată relativ frecvent hirsutism sau virilism şi în această formă a sindromului Cushing. Secreţia de aldosteron este numai rareori crescută, în sindromul Cushing.

Adenoamele de CSR se caracterizează printr-o hipersecreţie aproape exclusivă de cortizol. O secreţie crescută de steroizi C 19, ca DHA etc., este cu totul neobişnuită pentru adenoame.

Carcinoamele de CSR pot oferi un spectru steroidic foarte variabil. Majoritatea acestor tumori se caracterizează prin hiperproducţia de DHA şi printr-o creştere intensă a eliminării urinare atît a 17-cetosteroizilor, cît şi a estrogenilor. În urină, mai pot fi puse în evidenţă şi cantităţi crescute ale altor trepte intermediare aparţinînd unor Δ^5-steroizi, ca de exemplu 17-hidroxipregnenolonul (V, în fig. 16) şi derivatul lui. Δ^5-pregnentriolul. Numeroase carcinoame de CSR manifestă, de asemenea, o producţie crescută de cortizol. Pentru aceste tumori, avînd tabloul clinic al sindromului Cushing, este patognomonică hipersecreţia treptelor premergătoare ale cortizolului, îndeosebi a 11-dezoxicortizolului (VII, în fig. 16). Această substanţă apare în urină sub formă de tetrahidro-11-dezoxicortizol şi se poate pune în evidenţă ca atare, prin cromatografie (vezi p. 96). Foarte rareori, în cazurile de carcinoame de CSR, hipersecreţia patologică a steroizilor poate fi considerabil deplasată în direcţia steroizilor C 18. Rezultatul este o intensificare a secreţiei de estrogeni, dar şi de DHA şi testosteron, datorită căreia se produce un sindrom de feminizare. În majoritatea cazurilor, metastazele carcinoamelor CSR sînt, de asemenea, active din punct de vedere hormonal.

Sindromul adrenogenital (SAG) congenital reprezintă o formă mixtă, de hiperfuncţie şi de hipofuncţie parţială, a CSR. Defecte enzimatice care stau la bază, pot să fie localizate pe diferite trepte ale sintezei steroidice şi, prin aceasta, să ducă la diferite formule steroidice şi tablouri clinice. Cel mai adesea, este vorba de o scădere a hidroxilării la C 21. Ca urmare, rezultă o scădere a producţiei de cortizol, cu acumularea treptelor premergătoare, de tipul C 21-dezoxi, ca progesteronul (IV) şi mai ales 17-hidroxiprogesteronul şi 17-hidroxipregnenolonul (VI şi V în fig. 16), din care rezultă în urină pregnantriolul, important pentru diagnostic (vezi p. 96). Sînt cunoscute, de asemenea, defectele 11-hidroxilării, cu insuficienţă relativă de cortizol şi eliminare crescută în urină de tetrahidro-11-dezoxicortizol. Sindromul de spoliere clorurosodică are la bază o scădere a secreţiei de aldosteron, ca urmare a perturbării 18-hidroxilării ; în sfîrşit, mai este cunoscută o deviaţie, în care este deficientă 3-β-ol-dehidrogenaza. Întrucît, în acest caz este vorba de o treaptă foarte precoce a sintezei steroidice, este alterată întreaga producţie de steroizi a CSR. Se acumulează toţi produşii intermediari de tipul Δ^5-3-β-ol-(III, V, X, în fig. 16). Trăsătura comună a tuturor formelor de sindrom adrenogenital este creşterea producţiei de androgeni (testosteron), pe calea DHA (X, în fig. 16), ceea ce se poate recunoaşte uşor sub forma unei eliminări de 17-cetosteroizi, superioară celei care corespunde vîrstei subiectului. Patogenia acestei producţii patologice de androgeni nu poate fi explicată exclusiv pe baza defectelor enzimatice enumerate. Probabil că în această situaţie joacă un rol important şi alte mecanisme, ca de exemplu, o deplasare a raportului între DHA liber şi DHA sulfatat, în CSR (vezi p. 74). Această ipoteză ar fi confirmată îndeosebi în sindromul adrenogenital ereditar al femeii, prin faptul că în acest sindrom, nu pot fi detectate tulburările enzimatice din sindromul adrenogenital congenital.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) prezintă o hiperproducţie de aldosteron, care se desfăşoară în mare măsură de sine stătătoare. Destul de frecvent, poate fi constatată şi o creştere a corticosteronului. Pe de altă parte, secreţia de cortizol rămîne cel mai adesea nemodificată de această deviere a biosintezei normale.

Hipofuncţia primară a CSR (boala Addison) cuprinde toate ramificaţiile producţiei de steroizi. Secreţia de cortizol şi de aldosteron este scăzută. Creşterea secreţiei endogene de ACTH din lobul anterior al hipofizei (vezi p. 23), ca şi administrarea exogenă a ACTH, rămîn fără acţiune asupra biosintezei cortizolului. În schimb, carenţa de cortizol din insuficienţa CSR, secundară deficitului în producţia de ACTH, poate fi suprimată prin injecţii de ACTH timp de mai multe zile, fapt utilizat pentru diagnosticul diferenţial (vezi p. 108). În insuficienţa CSR secundară, producţia de aldosteron este adesea încă în zona inferioară a normalului.

A fost descris un hipoaldosteronism izolat. Această tulburare, foarte rară, poate avea la bază o anomalie enzimatică congenitală (18-hidroxilaza) sau alte cauze încă necunoscute. Secreţia de cortizol este în mare măsură normală.

În încheiere, mai trebuie menţionaţi încă unii factori situaţi la periferie, care pot influenţa metabolismul steroizilor şi care trebuie luaţi în considerare în interpretarea diagnostică a dozărilor de steroizi. Alterările grave ale parenchimului hepatic, îndeosebi ciroza, se însoţesc de o încetinire a catabolizării cortizolului şi aldosteronului. În astfel de cazuri, scade concentraţia sanguină şi urinară a tetrahidroderivaţilor. Pe de altă parte, derivatul 3-oxo-conjugat al aldosteronului apare crescut în urină, mai ales în cazul decompensării cu ascită a ficatului. Raportul dintre derivatul 3-oxo-conjugat şi tetrahidroaldosteron depăşeşte valorile normale şi în timpul graviditāţii, fără să existe o hipersecreţie de aldosteron. Tulburările grave ale funcţiei renale (în cazuri de uremie) se asociază cu o creştere plasmatică a tetrahidroderivaţilor cortizolului, cuplaţi cu acidul glicuronic, cu scăderea concomitentă a eliminării lor urinare. Hipertiroidia provoacă atît metabolizarea rapidă a cortizolului în ficat, cît și modificări ale compoziției relative a metaboliților ; mai rar, se însoțește de abateri importante ale excreției urinare a steroizilor. Invers, hipotiroidia gravă, poate avea drept urmare, pe lîngă o încetinire a metabolizării cortizolului, un „mixedem“ al CSR, care determină o scădere a producției steroizilor corticosuprarenali și a excreției lor. Unii dintre bolnavii cu acromegalie activă prezintă o eliminare crescută a metaboliților cortizolului, fără simptome clinice de hipercortizolism. Cauza acestui fapt este încă neclară. Trebuie menționat, de asemenea, faptul că anumite medicamente pot influența metabolismul periferic al steroizilor. Astfel, hidrazida acidului izonicotinic și tiosemicarbazona determină o încetinire a catabolizării hepatice a cortizolului.

Determinarea steroizilor corticosuprarenali și a metaboliților lor în urină

Diagnosticul funcțional al CSR, ca și al altor glande endocrine, ar trebui să se bazeze, pe cît posibil, pe determinarea produșilor de secreție, respectiv a metaboliților lor. Ținînd seama de posibilitățile clinice actuale și respectînd precauțiunile metodologice necesare, această metodă „directă“ de diagnostic oferă perspective din cele mai valoroase. Din această cauză, în cadrul acestei prezentări, se alocă spațiul cel mai larg determinării steroizilor, pentru care în decursul ultimilor ani au fost puse la punct metode relativ simple și sigure. Metodele „indirecte“ de diagnostic funcțional au pierdut considerabil din importanță, din cauza specificității lor reduse.

Pentru diagnosticul clinic de rutină al CSR, prezintă mare importanță determinarea metaboliților cortizolului eliminați prin urină. Datorită manualității lor relativ simple și coeficientului lor mare de siguranță, există unele grupe de reacții — respectiv de procedee — care cuprind o serie de metaboliți cu configurație tipică și care sînt foarte potrivite pentru laboratorul de rutină. Totuși, pentru anumite scopuri, nu se poate renunța la metodele cromatografice mai laborioase, care permit o determinare a fiecărui steroid în parte, ca de exemplu derivatul 3-oxo-conjugat al aldosteronului. În cele ce urmează sînt descrise, în primul rînd, acele metode, care au fost verificate prin experiență proprie. Expunerea de față nu are scopul de a menționa toate metodele și modificările descrise. O orientare exhaustivă în acest vast domeniu se poate găsi în unele monografii recente, citate în lucrarea de față (33, 86).

Cromogenii Porter-Silber

Porter și *Silber* (88), au descris în anul 1950 reacția cu acid sulfuric și fenilhidrazină, care le poartă numele, caracterizată printr-o colorație specifică în prezența tuturor steroizilor, care au un lanț lateral dihidroxiacetonic la C 17. Este vorba de corticosteroizii : cortizol, cortizon și tetrahidroderivații lor (vezi fig. 17). Nu sînt cuprinși compușii din grupele cortol, cortolon și steroizii de tip C 21-metil-17-hidroxi-, ca de exemplu pregnantriolul și alții. Astfel, cromogenii Porter-Silber nu

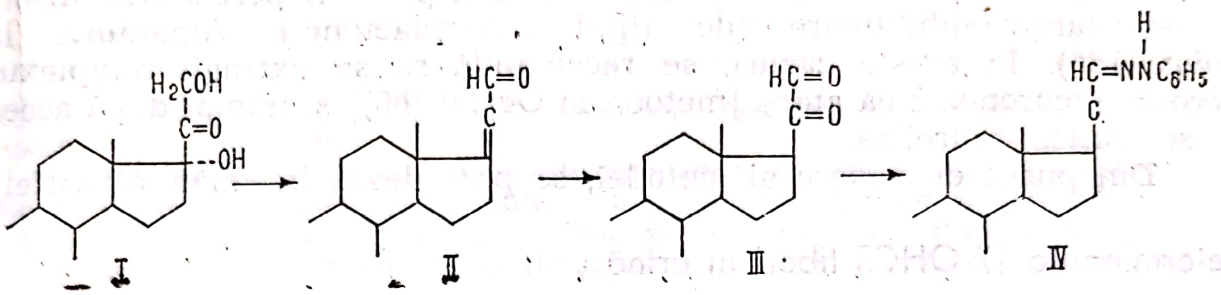


Fig. 20. — Mecanismul reacției Porter-Silber (vezi amănunte în text).

reprezintă toți 17-hidroxicorticosteroizii (17-OHCS). În majoritatea cazurilor, acest fapt nu reprezintă un dezavantaj pentru diagnostic. Totuși, în unele cazuri de hiperfuncție a CSR a fost observată o deplasare a metabolismului cortizolului, datorită căreia s-a produs o transformare relativ mai importantă a cortizolului în cortolon și cortol (54). În acest caz, trebuie efectuate determinări paralele de cromogeni Porter-Silber și de steroizi 17-cetogeni (vezi p. 87).

Principiul reacției Porter-Silber (RPS) este următorul (fig. 20) : reactivul, format din fenilhidrazină în SO_4H_2-apă-metanol sau etanol, deshidratează lanțul lateral în derivat glioxal (III, în fig. 20). Fenilhidrazina se cuplează cu gruparea aldehidă la C 21 (IV, în fig. 20) și formează compusul steroid-fenilhidrazină. Acesta dă un complex colorat în gălbui, care are un maximum de absorbție la 410 mμ. Modificarea lanțului lateral nu este cantitativă, întrucît după *Lewbart* și *Mattox* (63, 64), rezultă încă o serie de produși de deshidratare, a căror cantitate variază în mod evident de la steroid la steroid. Faptul acesta nu provoacă însă nici o scădere în ce privește utilitatea clinică a reacției. Printr-un artificiu de tehnică — oxidînd gruparea hidroxil din C 21 în aldehidă, cu ajutorul acetatului de cupru — pot fi cuprinși în RPS atît 17-dezoxisteroizii (corticosteronul și aldosteronul), cît și tetrahidroderivații lor. *Melby* (74), a încercat să dozeze pe această cale tetrahidroaldosteronul din urină. În mod evident, extractele nu erau însă destul de pure, astfel încît această interesantă cale n-a putut fi continuată.

Metoda prezentată de *Porter* și *Silber* (98) pentru determinarea 17-OHCS liberi și conjugați cu acidul glicuronic și-a consolidat bine valabilitatea. Condiția obținerii unor rezultate utile este ca fazele relativ simple ale extracției, purificării și hidrolizei să fie respectate cu o precizie riguroasă ; să nu existe în urină cromogeni perturbatori, ca de exemplu acetona, iar în perioada diagnosticului să nu se administreze bolnavului nici un fel de medicamente, care în RPS ar putea da cromogeni de culoare roșietică (îndeosebi, fenotiazine, barbiturice și digitală). Este de la sine înțeles, că este necesar ca urina din 24 de ore să fie colectată în întregime și păstrată la rece. Cantitatea de urină trebuie menţinută între 600 şi 1500 ml, pentru a nu se obţine creşteri sau scăderi eronate ale concentraţiei steroizilor, ca urmare a unei eliminări prea importante sau prea reduse de lichid.

Hidroliza enzimatică pe bază de β-glicuronidază, necesară înainte de extracţia complexului steroizi-glicuronozid, poate fi perturbată uneori de substanţe inhibitoare (de tipul zaharolactonei). Amănunte la *Voigt* (108). În aceste cazuri, se recomandă să se extragă complexul steroizi-glicuronozid ca atare [metoda la *Oertel* (86)] şi numai după aceea să se aplice hidroliza.

Din punct de vedere al metodei, se procedează în amănunt astfel :

Determinarea 17-OHCS liberi în urină

Se agită, de două ori, timp de 15—20 de secunde, 20 ml de urină, cu cîte 1,25 volume de cloroform ; se separă fazele cloroformice, se purifică şi se spală cu 4 ml de hidrat de sodiu 0,1 n. Se separă şi se aruncă faza apoasă de NaOH. Faza cloroformică este împărţită în două cantităţi egale, A şi B, de cîte 20 ml. În porţiunea A se adaugă 1 ml din reactivul utilizat ca martor în alb, iar în B se adaugă 1 ml din reactivul Porter-Silber. (Reactivul utilizat ca martor în alb se compune din 100 ml acid sulfuric 70%+50 ml metanol şi etanol absolut. Reactivul Porter-Silber se obţine din 65 mg fenilhidrazină hidroclorică necristalizată, dizolvată în 150 ml de reactiv utilizat ca martor în alb.) Prin agitarea, timp de 15 sec., a fazelor cloroformice cu reactivii, 17-OHCS sînt trecuţi în soluţiile acestora din urmă şi pot intra, cu reactivul Porter-Silber în reacţia de culoare urmărită (faza cloroformică B). Apoi, fiecare fază cloroformică este decantată şi aruncată, eprubetele cu reactivi introduse pentru 30 de minute într-o baie de apă la 60° şi, în final, răcite. Fotometria se execută într-un fotometru Eppendorf, cu un filtru de 405 nm şi celulă cu seleniu B. Calculul se face în modul următor :

$E_B - E_A = E$ (E_B = extincţia porţiunii B ; E_A = extincţia porţiunii A = valoarea martorului în alb).

$$\frac{E \times \left(K \times \frac{50}{40}\right) \times \text{Cantitatea totală de urină}}{10} = \text{17-OHCS liberi în mg/24 ore.}$$

K reprezintă o constantă, care rezultă din curba de etalonare cu cortizol pur. Se calculează raportul dintre diferite concentraţii de cortizol şi extincţiile măsurate. Valoarea medie a acestor raporturi dă constanta K. Curba de etalonare se obţine din soluţii apoase standard de cortizol cu diferite concentraţii (1—20 μg), tratate în modul descris mai sus. Din timp în timp, trebuie controlată curba de etalonare, iar factorul K trebuie şi el recalculat. Deşi extincţia molară a cortizolului (19,413) este mai mare decît aceea a tetrahidrocortizolului (14,595), în determinările de rutină nu este necesar să se stabilească pentru 17-OHCS conjugaţi o curbă separată de etalonare cu tetrahidrocortizol.

Determinarea 17-OHCS totali

Se amestecă 4 ml, din urina recoltată în 24 de ore, cu o soluţie de glicuronidază (250 U.I. cetodază sau glicuronidază Schering la 1 ml de tampon de acetat cu pH 4,62). În continuare, se incubează la 37° timp de 48 de ore. Extracția 17-OHCS hidrolizați și dozarea lor cantitativă urmează exact în același mod ca în cazul 17-OHCS liberi. Calculul concentrației urinare se face după cum urmează:

$$\frac{E \times \left(K \times \frac{50}{40}\right) \times \text{Cantitatea totală de urină}}{2} = \text{17-OHCS în mg/24 ore.}$$

Concentrația compușilor 17-OHCS conjugați rezultă din diferența: 17-OHCS totali —17-OHCS liberi.

Dacă se poate utiliza un spectrofotometru, se recomandă ca valoarea E să fie corectată prin aplicarea formulei Allen, întrucît cromogenii nespecifici nu sînt cu totul excluși. Corectarea, după Allen, se efectuează în modul următor:

Extincția se măsoară la 380, 410 și 440 mμ.

Calcul: $E_{cor.} = 2 \times E_{410} - E_{380} - E_{440}$

Datele obținute în laboratorul nostru prin recuperarea cortizolului adăugat, devierile standard, ca și specificitatea acestei metode, corespund celor din literatură (86).

Tabelele VII și VIII conțin valorile dozărilor de 17-OHCS în urină la persoane sănătoase, din punct de vedere endocrin, inclusiv valorile medii corespunzătoare și devierile biologice. În lucrarea de față, s-a renunțat la redarea devierilor standard. Determinarea separată a 17-OHCS urinari liberi și conjugați s-a dovedit a fi foarte avantajoasă pentru diagnosticul diferențial. Modificările date de alți autori (45, 92), privesc, în majoritatea cazurilor, dozarea 17-OHCS totali [bibliografie suplimentară la *Norymberski* (83) și *Tamm* (102)]. Specificitatea unora din aceste procedee este într-adevăr superioară, datorită introducerii unei cromatografii pe coloană sau a unor etape de purificare, însă aceasta nu se referă la valoarea semnificațiilor clinice.

TABELUL VII

Eliminarea 17-hidroxicorticosteroizilor la persoane normale și la bolnavi cu sindrom Cushing, consecutiv unei hiperplazii bilaterale de CSR (după Voigt, Oriol-Bosch și Tamm)

	Persoane normale	Sindrom Cushing	Semnificația statistică
Femei	25 de persoane Vîrsta 15—55 ani	21 de cazuri Vîrsta 17—57 ani	
17—OHCS liberi	$\bar{x}$ 0,35 (0,19—0,58)	$\bar{x}$ 1,69 (0,69—6,90)	$P < 0{,}001$
17—OHCS conjugați	$\bar{x}$ 6,88 (3,80—9,29)	$\bar{x}$ 21,06 (10,03—41,55)	$P < 0{,}001$
Bărbați	25 de persoane Vîrsta 15—60 ani	21 de cazuri Vîrsta 17—55 ani	
17—OHCS liberi	$\bar{x}$ 0,38 (0,18—0,59)	$\bar{x}$ 1,26 (0,60—4,95)	$P < 0{,}001$
17—OHCS conjugați	$\bar{x}$ 7,16 (4,0—10,41)	$\bar{x}$ 22,67 (15,01—70,30)	$P < 0{,}001$

Valorile în mg/24 de ore.

În tabelul VII, sînt comparate datele obținute la persoane de ambele sexe, normale din punct de vedere endocrin, cu acelea ale unor bolnavi cu sindrom Cushing confirmat. Valorile medii ale 17-OHCS liberi și conjugați sînt semnificativ mai mari în sindromul Cushing. Ca în cazul tuturor datelor biologice, limitele de variație ale valorilor sînt relativ mari în ambele grupe. Trebuie ținut seama de faptul că eliminarea 17-OHCS liberi poate fi redusă și se poate situa sub 0,2 mg/24 de ore, chiar la persoane normale. În comparație cu hipofuncția CSR valorile 17-OHCS conjugați se situează însă întotdeauna în limitele normalului, și anume peste 3,8—4 mg/24 de ore. În cazul sindromului Cushing (independent de patogenia lui), este caracteristic faptul că valoarea concentrației 17-OHCS liberi se situează cel mai adesea peste 0,6 mg/24 de ore. Valoarea fracțiunii conjugate poate fi găsită uneori la limita superioară a normalului și anume între 10,0 și 11,0 mg/24 de ore. Cazurile situate la granița acestei categorii, cît și acelea ale bolnavilor cu obezitate displazică și cu eliminare moderat crescută a 17-OHCS (34, 53, 76) pot fi precizate din punct de vedere al diagnosticului diferențial prin determinări repetate și prin procedeul redat la pagina 107. Aceste teste funcționale sînt, de asemenea, importante, pentru a clarifica mai bine patogenia sindromului Cushing în cauză, ceea ce nu se poate realiza prin determinarea simplă a 17-OHCS.

Se atrage atenția asupra faptului că eliminarea 17-OHCS este dependentă de greutatea corpului și de vîrstă. Dependența de vîrstă este mai pregnantă. Faptul acesta nu este reprezentat în tabelul VII. După *Borth* și colab. (15), excreția medie de 17-OHCS totali la bărbați de 20 de ani este de 10 mg, la cei de 30 de ani este de 11 mg, iar la cei de 60 de ani, de 7 mg/24 de ore. Valorile corespunzătoare la femei sînt : 8 mg ; 8,9 mg și 6 mg/24 de ore.

TABELUL VII

Eliminarea 17-hidroxicorticosteroizilor la bolnavi cu acromegalie și la bolnavi cu hipofuncție de CSR

Boala (numărul bolnavilor)	mg/24 de ore	
	17-OHCS liberi	17-OHCS conjugați
Acromegalie (netratată) (5)	$\bar{x}$ 0,85 (0,57–1,11)	$\bar{x}$ 11,56 (7,43–15,89)
Insuficiență primară de CSR (netratată) (7)	$\bar{x}$ 0,13 (0,05–0,20)	$\bar{x}$ 2,61 (1,18–3,93)
Insuficiență secundară de CSR (netratată) (16)	$\bar{x}$ 0,23 (0,07–0,57)	$\bar{x}$ 1,91 (0,51–5,03)

Formele primară și secundară ale hipofuncției CSR prezintă în medie concentrații urinare net scăzute ale 17-OHCS (tabelul VIII). Eliminarea 17-OHCS liberi este adesea mai redusă în forma primară decît în cea secundară. În cazul 17-OHCS conjugați, valorile au o comportare inversă. În majoritatea cazurilor, nu se pot trage pe această bază concluzii utile pentru diagnosticul diferențial. În această situație, tabloul clinic este firește decisiv, alături de răspunsul negativ la proba de încărcare cu ACTH (vezi p. 107). Îndeosebi acest din urmă criteriu este indispensabil, atunci cînd este vorba de tablouri clinice, în care eliminarea de steroizi se situează la limita inferioară a normalului.

În tabelul VIII, valorile medii date pentru 17-OHCS la 5 bolnavi cu acromegalie activă se situează întrucîtva deasupra normalului ; acest lucru ar putea fi un fenomen întîmplător. Literatura arată că, la compararea unui număr superior de cazuri, apare rareori o eliminare crescută de 17-OHCS (115).

Excreția 17-OHCS totali variază în limite largi în hipertiroidia pronunțată. Valoarea medie este ușor crescută, situată între 13—16 mg/24 de ore (96). Mixedemul este însoțit adesea de o eliminare totală a 17-OHCS, situată la limita inferioară a normalului (valoarea medie în jurul a 3 mg/24 de ore).

La gravide, trebuie ținut seama de faptul că, în ultimele trei luni, există o creștere a eliminării de 17-OHCS.

Determinarea 17-cetogensteroizilor (17-CGS)

După cum s-a arătat mai înainte, determinarea corticosteroizilor cu RPS este limitată la acele substanțe care posedă un lanț lateral dihidroxiacetonic, așa cum este, de exemplu, cortizolul.

Norymberski și colab. (82), au prezentat în anul 1953 o metodă care permite să se dozeze și 17-hidroxisteroizii, al căror lanț lateral se deosebește de cortizol prin configurația lui. Procedeul se bazează în principiu pe faptul că la majoritatea 17-hidroxi-C 21-steroizilor, lanțul lateral poate fi rupt prin oxidare cu ajutorul bismutatului de sodiu, astfel încît rezultă 17-cetosteroidul corespunzător, care cu ajutorul reacției Zimmermann poate fi ușor determinat cantitativ.

După cum arată figura 21, toți C 21-steroizii pot fi trecuți, prin oxidare cu bismutat, direct în 17-cetosteroizi, avînd următoarea structură laterală : dihidroxiacetonă 17-, 20-, 21-trioli (gliceroli) și 17-, 20-dioli (glicoli). 17, 20-cetolii, ca de exemplu 17-hidroxiprogesteronul, trebuie să fie mai întîi transformați într-un 17-, 20-diol, prin reducere cu borohidrid (3), pentru ca cu bismutatul să rezulte un 17-cetosteroid. În figura 21, sînt redate de asemenea posibilitățile unei scindări oxidative a lanțului lateral prin intermediul periodatului. În acest caz, trebuie ca 17-, 20-cetolii să fie mai întîi reduși. Steroizii de tipul cortizolului reacționează cu periodatul, însă nu produc nici un fel de 17-cetosteroid, ci doar formaldehidă, mai greu de determinat. Această grupă poate fi însă redusă și ea în prealabil cu borohidrid în 17-, 20-, 21-trioli, astfel încît să rezulte cu periodat 17-cetosteroizi (pentru exemplificare, a se vedea fig. 22). Din această cauză, majoritatea autorilor efectuează o reducere cu borohidrid înainte de oxidare cu bismutat sau periodat, spre a extinde spectrul steroizilor măsurați. Această fază de reducere are în plus avantajul că transformă 17-cetosteroizii, existenți dinainte în urină, în 17-alcooli, astfel încît nu mai intră în reacția Zimmermann.

Dezavantajele dozării 17-CGS sînt următoarele : o dată cu steroizii CSR propriu-zişi şi metaboliţii lor, pot intra în reacţie şi produse de metabolism, ca de exemplu pregnantriolul, care provine atît din CSR,

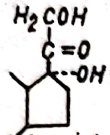
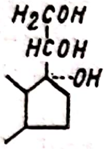
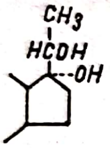
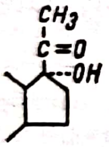
Structura lanţurilor laterale	Steroizii cei mai importanţi	Oxidare imediată prin Bismutat	După reducere prealabilă cu borohidrid	Oxidare imediată prin periodat
 Lanţ lateral de dihidroxiacetonă	Cortizol (F) Cortizon (E) Tetrahidro - F Tetrahidro - E Tetrahidro - S	+ (17-Cetosteroid)	+ (17-Cetosteroid)	← + (C_{20} - Acid + Formaldehidă)
 H₂COH HCOH OH 17,20,21 - Triol	α şi β - Cortol α şi β - Cortolon	+ (17- Cetosteroid)		+ (17- Cetosteroid + C_2 - Acid)
 17,20-Diol	Pregnantriol Pregnantriolon Pregnantetrol	+ (17-Cetosteroid)		+ (17-Cetosteroid + acetaldehidă)
 17,20-Cetol	17-Hidroxi-progesteron Pregnan-3,17-diol-20-on	∅ →	+ (17-Cetosteroid) + C_2 - Acid)	← ∅

Fig. 21. — Vedere schematică a produşilor de reacţie rezultaţi din diverşi steroizi C 21, după oxidare cu bismutat (reacţia Norymberski) sau cu periodat.

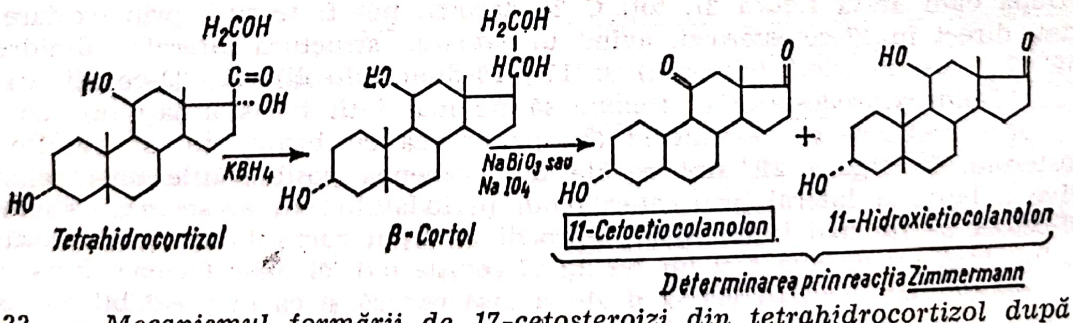

H₂COH
C=O
OH
HO
HO
Tetrahidrocortizol
KBH₄
H₂COH
HCOH
HO
HO
β-Cortol
NaBiO₃ sau NaIO₄
O
O
HO
11-Cetoetiocolanolon
+
HO
O
HO
11-Hidroxietiocolanolon
Determinarea prin reacţia Zimmermann

Fig. 22. — Mecanismul formării de 17-cetosteroizi din tetrahidrocortizol după reducere cu borohidrid şi oxidare cu bismutat sau periodat.

cît şi din gonade. Întrucît este cuprins un spectru mai larg de metaboliţi ai steroizilor, corelaţia între 17-CGS urinari şi secreţia de cortizol este mai puţin semnificativă, în comparaţie cu reacţia Porter-Silber. Dozarea poate fi perturbată atît de glucoză, uree, cît și de concentrațiile urinare mari ale clorurilor și DHA (83). Aceste substanțe perturbatoare pot fi înlăturate prin metoda de extracție *Edwards* și *Kellie* (citați după *Oertel*) (86). Eficacitatea bismutatului poate fi variabilă, în raport cu proveniența steroizilor (28). Evident că diferiții 17-hidroxisteroizi nu sînt transformați în aceeași cantitate în 17-cetosteroidul corespunzător. În sfîrșit, trebuie atrasă atenția asupra faptului că cromogenicitatea 17-cetosteroizilor formați se deosebește de aceea a DHA, utilizat ca etalon.

În ciuda acestor neajunsuri, dozarea 17-CGS poate fi utilă pentru diagnosticul funcțional (99), îndeosebi atunci cînd este efectuată în paralel cu alte procedee sau atunci cînd este executată în mod specific asupra unor grupuri aparte de metaboliți 17-hidroxilați, cu ajutorul unei anumite succesiuni a etapelor reducătoare și oxidante.

Modificarea introdusă de *Birke* și colab. (citați de *Oertel*) (86) a fost adoptată pe scară largă și justifică o scurtă prezentare.

Două porțiuni de cîte 8 ml fiecare, din urina colectată în 24 de ore, sînt completate cu 0,2 ml dintr-o soluție de borohidrid de potasiu 20%, proaspăt preparată ; se agită și se lasă la temperatura camerei cel puțin 60 de minute. Apoi se efectuează oxidarea 17-OHCS prin adăugarea a 8 ml de acid acetic glacial și 3,0 g de bismutat de sodiu. Amestecul este agitat timp de 2 ore într-un agitator, la întuneric. După centrifugare, se aspiră 2,5 ml din supernatant, la care se adaugă 3 picături dintr-o soluție de metabisulfit de sodiu 5%, se amestecă bine și 2,5 ml de NaOH 3 n. După aspirarea acestei faze apoase, faza eterată este agitată 0,5 ml de acid clorhidric concentrat și se așează recipientele timp de 15 minute într-o baie de apă la temperatura fierberii. După răcire, steroizii eliberați se extrag printr-o agitare timp de trei minute cu 8 ml de eter. După îndepărtarea fazei apoase, faza eterată este purificată prin spălare cu 2 ml de apă distilată și 2,5 ml de NaOH 3 n. După aspirarea acestei faze apoase, faza eterată este agitată din nou, este filtrată cu 25—30 de perle de NaOH și este evaporată în vid, la 45°.

Reacția Zimmermann se efectuează în modul următor :

Reziduul uscat este trecut într-un amestec alcătuit din 0,2 ml de m-dinitrobenzol în etanol absolut și 0,4 ml KOH 1,25 n în etanol absolut (stabilizat prin adăugarea de acid ascorbic în proporție de 0,08%), este incubat la adăpost de lumină timp de 60 de minute la 25° și apoi diluat cu 3,4 ml etanol absolut. Citirea se efectuează la fotometrul Eppendorf cu un filtru de 546 nm și celulă de seleniu tip 90 b, comparativ cu valoarea unui martor în alb. Curba de etalonare se întocmește cu diferite concentrații de DHA. După posibilități se corectează extincția după *Allen*, atunci cînd se poate utiliza un spectrofotometru (citirea :

$$E_{520}\ \text{cor.} = E_{520} - \frac{E_{460} + E_{580}}{2}$$ (A se compara și cu dozarea 17-cetosteroizilor).

Datele diferiților autori sînt prezentate în tabelul IX. Dispersia biologică a datelor lui *Schüller* (97 *a*) este surprinzător de mare, în sus către valorile superioare. Prin natura procedeului, eliminarea 17-CGS la bolnavii cu hiperfuncție sau hipofuncție de CSR se poate situa în zona superioară, respectiv inferioară a normalului. Pentru lămuriri suplimentare sînt inevitabile în aceste cazuri procedeele redate la pag. 109.

TABELUL IX

Eliminarea 17-cetogensteroizilor la persoane normale

Bărbați	Femei	Autori
8,0–25,0	5,0–18,0	*Sobel* și colab.[99]
9,6–19,2	4,6–13,4	*Norymberski* și colab.[82]
11,1–22,1	6,9–17,9	*Diczfalusy* și colab.[28]
7,5–36,0	4,0–38,2	*Schüller* [95a]
4,2–15,2	5,2–14,7	*Foggit* și colab.[37]
22,7–55,8*	18,5–47,6*	

* După o perfuzie de 8 ore cu ACTH.

Wilson și *Lipsett* (117) au modificat dozarea 17-CGS în urină, după oxidarea cu periodat, și au pus la punct un procedeu utilizabil în condiții de rutină. Fig. 21 prezintă o vedere de ansamblu asupra metaboliților cuprinși. Aceștia corespund celor din metoda Norymberski. Avantajele oxidării cu periodat constau în faptul că după reducerea cu borohidrid, periodatul oxidant manifestă o specificitate superioară și scindează concomitent steroizii conjugați în mod mai economic, decît se întîmplă cu ajutorul hidrolizei acide. O reacție Zimmermann înlătură toți cromogenii perturbatori înainte de colorimetrare.

Valorile normale în urină se situează, după această metodă, la bărbați între 5 și 21 ($\bar{x}$ 13,0) mg/24 de ore, iar la femei între 5 și 19 ($\bar{x}$ 9,4) mg/24 de ore.

Determinarea aldosteronului, cortizolului, cortizonului și tetrahidro-S-derivatului

Condițiile tehnice pentru măsurarea cantitativă a hormonilor CSR, aldosteron, cortizol și cortizon, depășesc posibilitățile unui laborator clinic obișnuit, întrucît ea nu este posibilă fără procedee cromatografice speciale. Determinarea aldosteronului prezintă o importanță deosebită pentru diagnosticul clinic, întrucît un hiperaldosteronism secundar poate fi un fenomen asociat, între altele și o insuficiență cardiacă congestivă, cu o ciroză hepatică decompensată, o nefroză sau cu o paralizie paroxistică. Descrierea și delimitarea hiperaldosteronismului primar (sindromul Conn), ca și ale hipoaldosteronismului primar izolat, au devenit posibile numai după punerea la punct a unor metode adecvate de determinare a aldosteronului.

Derivatul 3-oxo-conjugat al aldosteronului (vezi p. 77) este în egală măsură cel mai important metabolit care se determină în urină. Modificările metabolismului periferic al aldosteronului pot să determine o formare crescută sau scăzută a 3-oxo-conjugatului, fără ca ritmul secreţiei de aldosteron să fie patologic. Astfel, de exemplu, în cursul gravidităţii şi în ciroza hepatică, concentraţia urinară a 3-oxo-conjugatului este nu rareori crescută, în timp ce eliminarea tetrahidroaldosteronului este scăzută (35, 70, 106, 118). Nu există încă metode disponibile pentru diferiţii tetrahidroderivaţi ai aldosteronului în urină.

Pentru a obţine rezultate comparabile este neapărat necesar să se menţină, cu ajutorul regimului alimentar, un aport constant de sodiu şi potasiu (aprox. 120 mval Na şi aprox. 70 mval K/zi). Regimul hiposodat (10 mval Na/zi) exercită o creştere apreciabilă a eliminării 3-oxo-conjugatului (5). Această creştere este provocată de o activare a mecanismului renină-angiotensină, descris mai înainte. Invers, un aport crescut de sodiu (200 mval/zi şi mai mult) duce la o scădere a eliminării de aldosteron sub valorile normale date în tabelul X. Administrarea crescută de săruri de potasiu duce la o excreţie crescută de aldosteron, dacă sodiul conţinut în alimentaţie se menţine constant la aproximativ 120 mval. În plus, este necesar ca bolnavii să nu primească medicamente. Aceasta este valabil, fireşte, îndeosebi pentru saliuretice şi pentru preparate antagoniste cu aldosteronul. În afară de aceasta, trebuie evitate fructele citrice, întrucît determină pete perturbatoare pe hîrtia cromatografului.

Metode de determinare pentru 3-oxo-conjugatul aldosteronului

Extracţia 3-oxo-conjugatului din urină se efectuează cel mai adesea cu cloroform, după ce urina a fost adusă în prealabil la pH 1,0—1,5, prin adăugarea de acizi minerali (îndeosebi HCl concentrat) şi a fost lăsată să stea 24 de ore. Prin acest procedeu, conjugatul este hidrolizat. După spălarea cloroformului cu alcali şi cu apă se execută o purificare a extractului uscat pe o coloană de silicagel. După *Neher şi Wettstein* (81), această cromatografie pe coloană se include numai atunci cînd cantitatea de extract depăşeşte 60 mg.

Separarea aldosteronului eliberat de ceilalţi steroizi, în primul rînd de cortizol şi cortizon, necesită cel puţin două cromatograme pe hîrtie. Numeroşi autori folosesc în ultima vreme cromatografia în strat subţire sau o separare pe material din fibre de sticlă, întrucît aceste procedee cer mai puţin timp [bibliografia la *Oertel* (86) şi (101)].

După metoda lui *Neher* şi *Wettstein* (81), utilizată de noi, aldosteronul este separat, în sistemul formamid/cloroform, mai întîi de cortizol, iar apoi în sistemul Bush C, este separat de cortizon. Întrucît în sistemul Bush C, aldosteronul are aceleaşi proprietăţi de migrare ca şi cortizolul, acesta din urmă este cromatografiat în paralel în diferite concentraţii (0,5 ; 1 ; 2 şi 3 μg), ca un standard mai puţin costisitor. Localizarea petelor de steroizi se realizează cu ajutorul unui aparat de fotografiat în ultraviolet *(UV-contact photo)*. Evaluarea semicantitativă se bazează pe reacţia combinată cu NaOH-fluorescenţă-albastru de tetrazoliu. Se compară intensitatea reacţiilor cu aceea a standardului de cortizol. Diferenţa care se obţine la citirea fluorescenţei faţă de reacţia de culoare nu trebuie să depăşească 50% la concentraţiile joase de aldosteron, iar la concentraţiile ridicate ale acestuia trebuie să fie mai mică de 30%. Dacă aceste valori sînt depăşite, trebuie să fie eliminaţi steroizii sau cromogenii străini perturbatori. Procedeul lui *Neher* şi *Wettstein* s-a dovedit suficient de precis şi specific pentru determinarea 3-oxo-conjugatului în urină. Utilizarea aldosteronului marcat cu ^{14}C şi formarea unui diacetat de aldosteron cu anhidridă acetică marcată cu ^{3}H *(double isotope derivate dilution technique)*, contribuie la creşterea preciziei şi specificităţii determinării (55).

TABELUL X

Eliminarea aldosteronului la persoane normale şi în diferite tablouri morbide

Boala (numărul cazurilor)	Aldosteron (µg/24 ore)	Observaţii	Autori
Valori normale	$\bar{x}$ 5,6 (3–12)		
Boala Addison (4)	$\bar{x}$ 0,9 (0,0–1,6)		
Boala Addison (2)	< 0,5	Regim hiposodat	
	3,2	(10 mval Na/zi)	
Sindrom Sheehan (2)	3,8 2,0	Martor	*Hellwig* [46]
	9,4 6,3	Angiotensină i.v.	
	8,1 6,3	Ziua următoare	
Sindrom Conn (5)	$\bar{x}$ 27,5 (21,9–35,5)		
Anorexie nervoasă (20)	$\bar{x}$ 11,7 (0,0–62,5)	Netratată	*Frahm* [39]
	$\bar{x}$ 7,1	Tratată	
Sindrom Cushing (1)	15,6	Tumoare cu celule Oat; alcaloză hipopotasemică gravă	
Ciroză hepatică (1)	74,3		
Paralizie paroxistică (1)	12,0	Fără accese	
	16,0		
	168,0	Acces spontan	*Dieckmann* şi colab. [29]
	33,2	Ziua următoare	

Tabelul X conţine atît datele obţinute de autor la persoane normale în condiţii de bilanţ hidroelectrolitic echilibrat, cît şi rezultatele obţinute în stări însoţite de eliminarea patologică a aldosteronului. Valorile normale corespund destul de bine cu acelea ale altor autori. Cu 6 metode diferite de determinare, s-a obţinut o dispersie biologică medie de 3,7—11,3 µg/24 de ore (limita inferioară 0,5—7,0 ; limita superioară 8,0—13,0) şi o medie de 6,8 µg/24 de ore (4,0—8,5). Valorile prezintă o dispersie întrucîtva mai mare la *Kliman* şi *Peterson* (55) (procedeul *double isotope)*: valoarea medie 10,5 ; dispersia 5,3—20 µg/24 de ore.

În boala Addison şi în hipoaldosteronismul primar izolat, se constată valori pronunţat scăzute ale aldosteronului, pînă la valori ce nu pot fi măsurate. Spolierea de sodiu duce la aceşti bolnavi la o creştere nulă sau foarte moderată a excreţiei de aldosteron (tabelul X). Această creştere poate fi absentă — situată subliminar — şi în insuficienţa secundară a SCR, astfel încît spolierea de sodiu nu este foarte valoroasă pentru diagnosticul diferenţial. Oricum, excreţia bazală de aldosteron se constată în insuficienţa lobului anterior al hipofizei în zona inferioară a normalului. Există prea puţine date disponibile pentru a stabili dacă încărcarea standardizată cu angiotensină (hipertensină) reprezintă o posibilitate calitativ superioară pentru diferenţierea unui hipoaldosteronism primar faţă de unul secundar. O perfuzie de mai multe ore cu 0,27—3,2 µg de angiotensină/minut provoacă, la individul sănătos, o creştere a excreţiei de aldosteron de 4—20 mai mare (44). Cel mai adesea, se produce în paralel o creştere măsurabilă a metaboliţilor cortizolului în urină.

Noi împărţim hiperaldosteronismul, după *Mach* şi *colab.* (68), în următoarele grupe :

1. Hiperaldosteronismul consecutiv unor tumori de CSR sau hiperplaziei de CSR cu hipokaliemie (sindromul Conn) ;
2. Hiperaldosteronismul consecutiv unor tumori de CSR, cu edeme şi hipertonie, fără hipokaliemie ;
3. Hiperaldosteronismul din edemele idiopatice ;
4. Hiperaldosteronismul secundar, consecutiv unor edeme cardiace, renale sau hepatice.

Hiperaldosteronismul primar din sindromul Conn se însoţeşte, ca şi acela din formele 2 şi 3, de valori apreciabile crescute ale aldosteronului urinar (vezi tabelul X). Datele comunicate de *Conn* (19) se situează încă întrucîtva mai sus decît cele găsite de noi (în 9 cazuri : $\overline{X}$ 47 ; 20—104 µg/24 de ore). În timp ce un aport crescut de sodiu (de peste 200 mval/zi) sau provocarea unei hipervolemii, prin perfuzie de albumină la individul sănătos, provoacă o scădere accentuată a eliminării de aldosteron, această scădere este redusă sau absentă în hiperaldosteronismul primar (80). Aceasta are importanţă, din punct de vedere al diagnosticului diferenţial, întrucît hiperaldosteronismul secundar (grupa a 4-a) manifestă şi el o reducere a valorilor crescute ale aldosteronului, sub influenţa încărcării cu sodiu sau albumină (fig. 23). După *Müller* şi colab. (80), unele cazuri de hipertonie renală cu hiperaldosteronism, nu manifestă nici o reacţie la aceste intervenţii şi pot fi diagnosticate în mod eronat drept sindrom Conn. Autorii atrag atenţia asupra faptului că, pentru diagnosticul de sindrom Conn, hiperexcreţia de aldosteron ar trebui să fie întrucîtva ultima constatare, atunci cînd tabloul clinic, valorile electroliţilor în plasmă şi urină, rezerva alcalină şi deficienţa constatată la diagnosticul funcţional al rinichiului, justifică presupunerea unui hiperaldosteronism primar.

Trebuie atrasă atenţia asupra observaţiei unui caz de sindrom Conn, care prezenta valori normale ale 3-oxo-conjugatului şi doar o excreţie crescută a tetrahidroaldosteronului [citat după *Tait* (101)].

În grupa hiperaldosteronismului secundar, trebuie să fie inclus şi „sindromul Bartter“ (7), descris de curînd la copii. Eliminarea crescută de aldosteron are la bază, în aceste cazuri, o activare a mecanismului renină-angiotensină, ca urmare a lipsei de reactivitate a vaselor la angiotensină. În plus, trebuie menționat hiperaldosteronismul secundar tranzitoriu din paralizia paroxistică (vezi tabelul X) (29), care poate fi ușor diferențiat pe baza tabloului clinic, față de restul formelor de hiperaldosteronism.

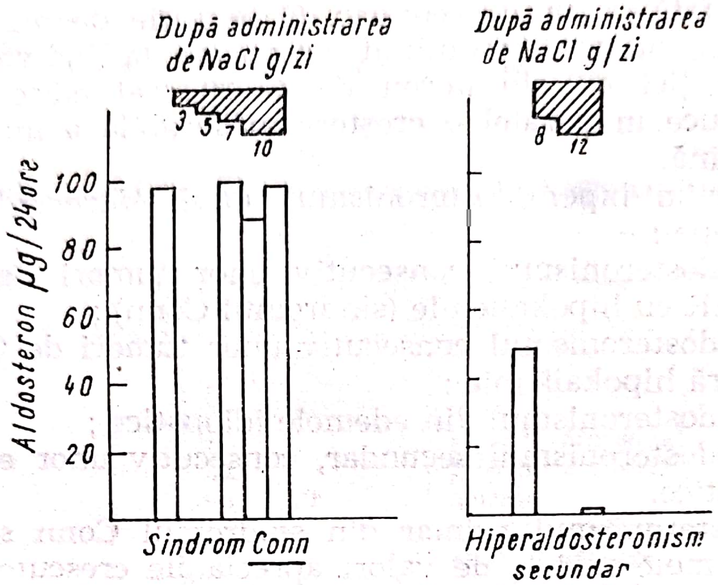


Fig. 23. — Acțiunea administrării de NaCl în sindromul Conn și în hiperaldosteronismul secundar (după Müller).

Anorexia nervoasă prezintă valori foarte variabile ale aldosteronului urinar (vezi tabelul X). Cercetările efectuate asupra valorii fiziopatologice a acestui fapt sînt încă în curs (39). După ameliorarea clinică, eliminarea aldosteronului revine aproape fără excepție la valori normale.

Sindromul Cushing manifestă numai rareori o eliminare crescută a aldosteronului (21). În tabelul X, se găsește un caz de hipercortizolism acut, ca urmare a unui carcinom bronșic producător de ACTH. În același caz, exista o hipokaliemie pronunțată, care trebuie pusă pe seama producției masive de cortizol, întrucît eliminarea de aldosteron era numai moderat crescută.

Determinarea cortizolului și a unora dintre metaboliți

Determinarea cortizolului neconjugat în urină, ca și a 11-dehidrocortizonului, s-a dovedit a fi un test foarte util pentru funcția CSR. În general, se poate spune, după experiențele efectuate pînă în prezent, că eliminarea crescută a cortizolului oferă un parametru mai sigur al secreției de cortizol din CSR, decît grupul de reacții descrise mai înainte.

Metoda pentru aldosteron, după *Neher* și *Wettstein* (81), se caracterizează prin determinarea concomitentă a cortizolului și a cortizonului. Sub acțiunea hidrolizei acide, se distruge totuși o parte din acești steroizi, astfel încît rata de recuperare reprezintă numai 50—70%. Se obțin rezultate superioare, atunci cînd cortizolul liber și cortizonul sînt extrași cu cloroform, fără hidroliză. Separarea cortizolului de aldosteron și de cortizon se realizează în prima cromatografie pe hîrtie, în sistemul cloroform/formamidă (vezi p. 91). Zona cortizonului se obține printr-o altă cromatografie, în sistemul Bush C. Determinarea cantitativă a ambilor steroizi se efectuează în modul prezentat la pag. 91.

Un procedeu mai simplu pentru determinarea cortizolului liber în urină a fost pus la punct de către *Rosner* și colab. (96).

După extracția din urină cu diclormetan și purificarea extractului, se efectuează o cromatografie pe fibre de sticlă în sistemul benzol/N,N-dimetilformamidă, în tehnica ascendentă. Uneori, este necesară încă o cromatografie, atunci cînd zona cortizolului a migrat prea aproape de frontul solventului. Cantificarea se efectuează după eluția cortizolului, cu ajutorul unei reacții Porter-Silber modificate și a unei corecturi Allen. Pentru compensarea pierderilor produse în timpul cromatografiei, se recomandă a se adăuga în urină o cantitate cunoscută de ^{14}C-cortizol.

Pentru determinarea cortizolului, cortizonului, corticosteronului, cît și a metaboliților principali ai acestora, *Cost* (20) a pus la punct o metodă mai laborioasă, care însă a dat valorile cele mai constante (tabelul XI). După o hidroliză repetată cu glicuronidază, sulfatază și acid clorhidric, urmează extracția cu cloroform. Extractul purificat este separat prin sistemele de cromatografie pe hîrtie cu

TABELUL X

Eliminarea cortizolului și a cortizonului la persoane normale și la bolnavi cu sindrom Cushing, hipofuncție de CSR, obezitate și tireotoxicoză

Autori Metodă	*Franken* și colab.[40] *Neher* și *Wettstein*[81]		*Rosner* și colab.[96]	*Cost*[21]	
	Cortizol	Cortizon	Cortizol	Cortizol	Cortizon
	(µg/24 ore)		(µg/24 ore)	(µg/24 ore)	
Persoane normale	4–40	4–30	$\bar{x}$ 71,4 (0–181)	$\bar{x}$ 70 (30–90)	$\bar{x}$ 90 (60–140)
Sindrom Cushing: Hiperplazie	$\bar{x}$ 383 (28–1650)	$\bar{x}$ 102 (25–323)	347–1143	$\bar{x}$ 340 (150–560)	$\bar{x}$ 290 (190–400)
Adenom			297–950	320–6000	440–1500
Carcinom			771–3605		
Boala Addison				$\bar{x}$ 10 (0–30)	$\bar{x}$ 20 (0–30)
Insuficiență secundară de CSR				$\bar{x}$ 6 (0–20)	$\bar{x}$ 10 (0–30)
Obezitate			$\bar{x}$ 60 (0–143)		
Tireotoxicoză			$\bar{x}$ 76 (15–122)		

propilen-glicol/toluol, Bush C și Bush B_1. Fiecare steroid este apoi măsurat cantitativ cu ajutorul reacției la albastru de tetrazoliu. Valorile normale găsite de către *Cost* pentru diferiți corticosteroizi sînt redate în fig. 17.

În tabelul XI, sînt prezentate comparativ valorile urinare ale cortizolului și cortizonului, obținute cu metodele enumerate mai înainte. Datele noastre corespund cu acelea obținute de *Franken* și *Zimmermann* (40), care au utilizat metoda *Neher* și *Wettstein.* După cum se poate constata din aceste rezultate, eliminarea cortizolului reprezintă îndeosebi un criteriu util pentru diagnosticul hiperfuncției de CSR. Excreția crescută de cortizol liber din sindromul Cushing se produce cel mai adesea în paralel cu o rată crescută a secreției acestui steroid. În carcinomul de CSR pot apărea valori excesiv de mari. După cum rezultă în mare măsură din tabelul XI, obezitatea displazică se diferențiază față de sindromul Cushing real, cel mai adesea, printr-o eliminare normală a cortizolului, chiar dacă 17-OHCS din urină sînt deasupra valorilor normale. Un diagnostic sigur al stărilor de hipofuncție a CSR se poate asigura numai prin procedeul *Cost.* Valorile normale date de ambele grupe de autori prezintă o variație biologică prea mare, astfel încît în aceste cazuri o hipofuncție a CSR poate fi recunoscută numai printr-o reacție redusă a eliminării de cortizol la proba cu ACTH (vezi și p. 108).

Determinarea tetrahidro-dezoxicortizolului (compusul tetrahidro-S) are o importanță deosebită pentru diagnosticul diferențial al sindromului Cushing, consecutiv unui carcinom de CSR. Acest metabolit ia naștere din dezoxicortizol (vezi fig. 16), care în CSR reprezintă o treaptă imediat premergătoare cortizolului. Compusul tetrahidro-S este eliminat în cantități crescute în toate formele de sindrom Cushing; totuși, numai în carcinomul de CSR apare cu valori extrem de crescute [indicațiile bibliografice : *Cost* (21), *Lipsett* (67), *Tamm* (102)]. Datele comparative se găsesc în tabelul XII.

TABELUL XII

Eliminarea compusului tetrahidro-S la persoane normale și la bolnavi cu sindrom Cushing

	Tetrahidro-S (μg/24 ore)
Persoane normale	$\bar{x}$ 60 (0—100)
Sindrom Cushing:	
Hiperplazie	$\bar{x}$ 370 (100—640)
Carcinom	1 200—193 000

Determinarea pregnantriolului

Pregnan-3α, 17α, 20α-triolul este un produs de metabolism rezultat din 17-hidroxipregnenolon și din 17-hidroxiprogesteron. Aceștia din urmă reprezintă trepte intermediare ale biosintezei steroizilor din CSR (vezi fig. 16). În plus, mai apar ca produși intermediari și în hormonogeneza din ovare și testicule. Componenta cea mai importantă a acestor produşi intermediari ia naştere în mod normal din CSR. De asemenea, o eliminare crescută patologic a acestor trepte premergătoare se constată cel mai frecvent în bolile CSR. Derivaţii oxigenaţi la C 11 şi anume 11-cetopregnantriolul, ca şi 11-hidroxipregnantriolul iau naştere exclusiv din CSR. Pregnantriolul, ca şi izomerii lui, este în mod predominant un metabolit al 17-hidroxipregnenolonului şi numai în mod secundar al 17-hidroxiprogesteronului (4, 42, 94).

Determinarea pregnantriolului şi a analogilor lui în urină necesită o hidroliză enzimatică, întrucît aceşti steroizi sînt eliminaţi sub formă de glicuronozizi, în parte şi sub formă de sulfaţi. După o purificare atentă a extractului, urmează separarea metaboliţilor, fie pe o coloană în diferite sisteme de cromatografie pe hîrtie, fie pe fibre de sticlă. Determinarea cantitativă se efectuează prin măsurarea extincţiei maxime în acid sulfuric concentrat, prin captarea acetaldehidei formate după oxidare cu bismutat sau prin fluorescenţă în acid fosforic (12, 22, 38, 56, 78). Aceste metode depăşesc capacitatea unui laborator normal de rutină.

În clinică, dozarea pregnantriolului şi a Δ^5-pregnentriolului prezintă importanţă pentru diagnosticul sindromului adrenogenital (SAG) congenital. Ca urmare a diferitelor defecte enzimatice în CSR, se ajung la modificări ale biosintezei steroidice, cu acumularea unor produşi intermediari şi cu hiperproducţie de testosteron. După *Bongiovanni* şi *Eberlein* (11, 13), cît şi după *Prader* (90) şi *Bierich* (9) pot fi delimitate următoarele defecte enzimatice cu determinism genetic, în SAG :

1. Carenţa de 21-hidroxilază, cu deficit mai mult sau mai puţin pronunţat de cortizol ;
2. Carenţa de 11β-hidroxilază, cu eliminare crescută de 11-dezoxicortizol şi dezoxicorticosteron (sindrom hipertensiv). Poate fi, de asemenea, prezentă o carenţă de 21-hidroxilază ;
3. Sindrom de spoliere clorurosodică, drept urmare a unei insuficienţe relative de aldosteron (perturbare în ce priveşte 18-hidroxilaza). Asocierea cu o perturbare a 21-hidroxilării este, de asemenea, posibilă ;
4. Carenţă de 3-β-ol-dehidrogenază. Biosinteza steroidică rămîne la treapta intermediară $\Delta^5$3β-01-(DHA, 17-hidroxipregnenolon etc., vezi fig. 16).

În tabelul XIII, sînt prezentate rezultatele obţinute de diferiţi autori. Se poate constata că în SAG toţi 3 metaboliţii sînt net crescuţi, comparativ cu valorile indivizilor sănătoşi de vîrstă corespunzătoare. Sub tratament cu hormoni corticosteroizi, valorile revin în limitele normalului. Sindromul adrenogenital congenital, consecutiv unei carenţe de 3β-ol-dehidrogenază este caracterizat prin faptul că exceptînd creşterea pronunţată a excreţiei de Δ^5-pregnentriol, pregnantriolul este aproape întotdeauna absent în urină.

Sindromul Cushing consecutiv unei hiperplazii de CSR nu manifestă nici o creştere a pregnantriolului urinar. Totuşi, sub administrare de ACTH eliminarea lui creşte în măsură mai mare decît la indivizii

TABELUL XIII

Eliminarea triol-steroizilor în diferite boli ale CSR, în sindromul Stein-Leventhal și în graviditate

	Vîrstă (ani)	Pregnantriol	Δ^5-Pregnentriol	Pregnantriolon	Observații	Autori
Persoane normale	< 6 7–16 > 16	$\bar{x}$ 0,02 (0–0,2) $\bar{x}$ 0,6 (0,3–1,1) $\bar{x}$ 1,53 (0,2–3,5)	0,2–0,8	0–0,2		*Bongiovanni* și *Eberlein*[12]
SAG	< 6 7–16 > 6	$\bar{x}$ 5,8 (0,7–13,4) $\bar{x}$ 16,7 (5,5–40,0) $\bar{x}$ 33,1 (8,4–60,0)	0,5–2,3	3,9–5,2		
SAG (deficit de 3β-ol-dehidrogenază)	2 săptămîni pînă la 6 ani	0–2,0	4,0–8,2	0		*Bongiovanni*[11]
Sindrom Cushing: Hiperplazie		1,3–2,2 12,0–15,6			Sub ACTH	*Martin* și colab.[71]
Adenom		11,2				
Hirsutism	25–43	1,5–2,0 2,7–4,4			Sub ACTH	
Carcinom de CSR	8–59		3,7–53,0			*Wilson* și colab.[116]
Sindrom Stein-Leventhal		0,47–1,15 0,30–1,12	0,24–0,85 0,29–0,35	0,04–0,14 0,04–0,10	După rezecție sectorială	*Cox* și colab.[23]
Graviditate (34–39-a săptămînă)		$\bar{x}$ 2,0 (1,1–4,0)				*Fotherby* și colab[38].

normali (tabelul XIII). Adenoamele de CSR prezintă numai rareori o eliminare crescută a pregnantriolului. Carcinoamele de CSR sînt caracterizate prin faptul că, aproape în mod constant, Δ^5-pregnentriolul apare în urină în concentraţii crescute, ca şi alţi Δ^5-3β-ol-steroizi (vezi şi p. 104). Sindromul Stein-Leventhal şi hirsutismul prezintă în mod evident o excreţie normală a pregnantriolului (tabelul XIII). În cursul gravidităţii, se produce o uşoară creştere a pregnantriolului urinar. În timpul fazei luteinice a ciclului menstrual, se constată valori întrucîtva mai ridicate ale pregnantriolului decît în faza preovulatorie (38).

Merită să fie menţionat faptul că în hipertonia de orice cauză, excreţia pregnantriolului şi a Δ^5-pregnentriolului se situează la valori semnificativ mai mici decît ale celor cu tensiune arterială normală (84).

Determinarea 17-cetosteroizilor

Determinarea colorimetrică a 17-cetosteroizilor în urină cu ajutorul m-dinitrobenzolului în mediu alcoolic-alcalin — după *Zimmermann* — este cea mai veche metodă pentru măsurarea cantitativă a hormonilor steroizi, respectiv a derivaţilor lor, în lichidele biologice. Ea este şi în prezent metoda utilizată cel mai frecvent în diagnosticul funcţional al glandelor producătoare de steroizi, în primul rînd al CSR. Structura comună tuturor 17-cetosteroizilor comportă o grupare ceto- la atomul de carbon 17, avînd o grupare metil învecinată, la carbonul 16. 17-cetosteroizii urinari cuprind un număr mare de steroizi cu 19 atomi de carbon, ai căror reprezentanţi principali sînt redaţi în tabelele IX şi X. Izomerii 3-β-ol- ai androsteronului şi etiocolanolonului, ca şi derivaţii lor oxigenaţi la C 6, au fost lăsaţi de o parte, în scopul clarităţii sinoptice a tabelelor. Determinarea 17-cetosteroizilor totali (17-CS) oferă întotdeauna numai o rezultantă — ale cărei componente individuale pot avea proporţii relative foarte diferite. Determinarea 17-CS totali în urină reprezintă, din această cauză, numai o varietate de „screening-test“, a cărei semnificaţie diagnostică este limitată. Concentraţia normală a 17-CS urinari prezintă o variabilitate legată de vîrstă şi de sex, după cum rezultă în mod evident din fig. 24. Ea este dependentă atît de maturarea gonadelor şi a CSR, cît şi de involuţia de vîrstă a acestor glande. O eliminare fals scăzută a 17-CS poate fi determinată de o diureză redusă. De aceea, trebuie să se acorde atenţie condiţiei ca urina să fie în cantitate de 600 pînă la 1500 ml/zi.

17-CS sînt eliminaţi în mod predominant sub formă conjugată, hidrosolubilă. Steroizii 3β-ol-, şi anume DHA şi izo-androsteronul, apar sub formă de sulfoconjugaţi. Androsteronul este conjugat în cea mai mare parte cu acid glicuronic, iar restul cu acid sulfuric. Etiocolanolonul, ca şi 17-cetosteroizii-11-oxigenaţi, sînt eliminaţi cu precădere sub formă de glicuronozizi. Raportul între 17-CS glicuronozizi şi 17-CS sulfaţi reprezintă în ansamblu 5 : 1 [indicaţii bibliografice la *Foggitt* (37) şi *Oertel* (86)]. Extracţia 17-cetosteroizilor conjugaţi intacţi, din urină, ca şi separarea lor cromatografică este necesară numai pentru anumite probleme experimentale şi necesită procedee complicate. Pentru determinarea de rutină a 17-CS totali, sînt suficiente procedeele clasice ale hidrolizei acide la cald. Artefactele care par în acest caz, cum sînt produşii de deshidratare ai 11-oxi-17-CS sau 3β-cloro-derivaţii de DHA, consecutivi hidrolizei cu HCl, pot fi trecuţi cu vederea ; ei prezintă importanţă numai la separarea cromatografică a 17-CS (vezi p. 103).

Noi am utilizat, pentru dozarea 17-CS neutri, un procedeu al lui *Holtorff* şi *Koch* (47), modificat de *Voigt* şi colab. (109). Separarea necesară în C 19-steroizi cetonici şi necetonici, se efectuează în această situaţie — după datele lui *Pincus* şi *Pearlman* (citaţi de *Oertel*) (86), cu ajutorul reactivului T al lui Girard.

Desfăşurarea tehnică a metodei de lucru este în amănunt următoarea :

Se hidrolizează 500 ml din urina de 24 de ore cu 12,5 ml de acid sulfuric concentrat, timp de 60 de minute, în baia marină, la temperatura fierberii, cu un refrigerent cu flux invers. După răcire, se execută extracţia cu eter, în proporţie de 5×100 ml. Extractul eteric purificat este spălat cu 100 ml apă distilată, 2×50 ml soluţie de bicarbonat de sodiu şi 2×50 ml 2-n-NaOH. Neutralizarea eterului se realizează prin tratare cu 2×250 ml şi 1×100 apă distilată. Apoi se evaporă eterul (prima cantitate de eter). Se amestecă reziduul cu un vîrf de spatulă din reactivul T al lui Girard, şi cu 0,5 ml acid acetic glacial şi se fierbe timp de 20 minute la 100°. Amestecul este neutralizat apoi prin adăugare de NaOH 10% în proporţie de 9/10 şi este extras cu 2×15 ml de apă distilată. Hidrazonele formate din 17-CS sînt în fază apoasă. Extractul apos este spălat cu 3×20 ml eter (cu îndepărtarea ulterioară a acestuia). Scindarea 17-CS-hidrazonelor se obţine prin adăugarea a 3 ml de HCl concentrat la faza apoasă (cu menţinere timp de 2 ore la temperatura camerei). 17-CS eliberaţi sînt extraşi în continuare cu 3×20 ml eter. Acesta este spălat cu 15 ml dintr-o soluţie de Na_2CO_3 2,5% şi apoi neutralizat cu 3×10 ml de apă distilată. După evaporarea eterului (a II-a cantitate de eter), reziduul este preluat în 10 ml de metanol lipsit de acetonă. Se amestecă 1 ml din această soluţie cu 1 ml m-dinitrobenzol 2% şi cu 1 ml KOH 5-n, şi se incubează timp de 90 de minute la 30°. După diluarea cu 5 ml metanol lipsit de acetonă (!) se execută măsurarea cu fotometrul Eppendorf la 546 nm, cu celula de seleniu 90 B, într-o cuvă de 0,5 cm, comparativ cu un reactiv corespunzător care serveşte ca martor în alb. Calculul concentraţiei 17-CS se face după formula următoare :

$$\text{17-CS totali neutri în mg/24 ore} = \frac{E \times K \times 10 \times 60 \times 500 \times \text{Urina din 24 ore}}{\text{Prima cantit. eter} \times A \text{ II-a cantit. eter} \times \text{cantitatea urinară utilizată}}$$

E = extincţia măsurată ; K = constantă (calcularea constantei K se efectuează prin întocmirea raportului dintre diferite concentraţii ale unei soluţii standard de DHA şi extincţiile corespunzătoare. Valoarea medie dă constanta K). Curba de etalonare se întocmeşte cu o soluţie standard de DHA, care a fost tratată în mod corespunzător cu m-dinitrobenzol. Ea trebuie controlată din timp în timp. Cu ajutorul unui spectrofotometru se poate executa o corectură Allen :

$$E_{520} \text{ cor.} = E_{520} - \frac{E_{440} + E_{660}}{2}$$

În cadrul lucrării de față, nu se poate intra în amănunte privitoare la diferitele modificări existente ale dozării 17-CS. Pentru aceasta, se recomandă lucrări de specialitate cuprinzătoare [indicație bibliografică la *Oertel* (86)]. Cercetările comparative efectuate de *Kaiser* și colab. (50) au scos în evidență o corespondență apreciabilă a celorlalte procedee cu cele descrise mai înainte.

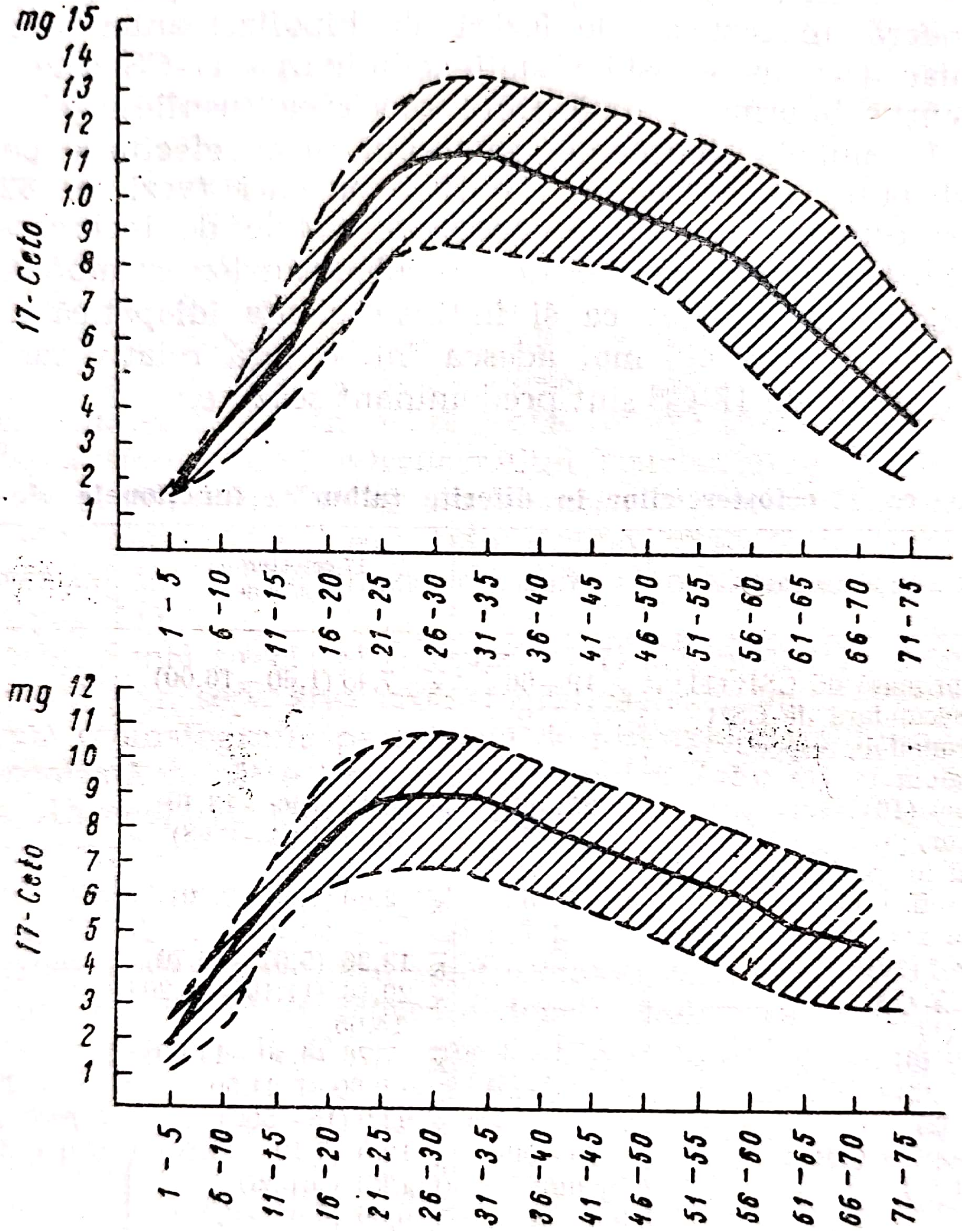


Fig. 24. — Eliminarea 17-cetosteroizilor în urină la persoane sănătoase, în funcție de vîrstă [din : *Voigt, K. D., W. Schröder, I. Beckmann, H. Rosenkilde* : Dtsch. Arch. Klin. Med. 202 (1955), 1].

Valorile normale pentru bărbați și femei rezultă din fig. 24. În tabelul XIV, sînt prezentați 17-CS în mod sinoptic, în diferite tulburări funcționale ale CSR. Din acesta, se pot constata în mod sigur următoarele : eliminarea 17-CS totali variază foarte mult în insuficiența CSR primară confirmată. Valorile normale ca și cele aflate la limita inferioară a normalului, sînt destul de frecvente, în raport cu durata afecțiunii. Pentru diagnosticul unei boli Addison, determinarea 17-CS singură nu este suficientă. Același lucru este valabil pentru insuficiența CSR secundară, în cazurile de lezări ale hipofizei anterioare de către tumori, chiar dacă în această situație eliminarea 17-CS este constatată mai frecvent subnormală, dată fiind asocierea insuficienței CSR și a gonadelor. În ambele sindroame, ar trebui să se efectueze pentru diagnostic cel puțin și extracția 17-OHCS urinari (vezi p. 82), pe cît posibil însă este necesar să se efectueze testele de încărcare descrise mai jos. După tratamentul operator al adenoamelor cromofobe, respectiv al craniofaringioamelor, ca și în insuficiența idiopatică a hipofizei anterioare, descoperită cel mai adesea într-o fază relativ tardivă, concentrațiile urinare ale 17-CS sînt predominant scăzute.

TABELUL XI

Eliminarea 17-cetosteroizilor în diferite tulburări funcționale ale CSR

Boala (numărul cazurilor)	Virsta	17-cetosteroizi mg/24 m	Observații
Insuficiența primară de CSR (11)	19–66	$\bar{x}$ 7,43 (1,60–16,00)	
Insuficiența secundară de CSR			
Adenom cromofob, respectiv craniofaringiom			
(preoperator) (10)	25–63	$\bar{x}$ 6,15 (1,99–13,40)	
(postoperator) (8)	16–59	$\bar{x}$ 2,48 (1,04–6,68)	
Insuficiență idiopatică de lob anterior hipofizar (7)	17–52	$\bar{x}$ 2,60 (1,40–3,70)	
Sindrom Cushing			
Hiperplazie ♂ (10)		$\bar{x}$ 13,26 (5,67–46,70)	
♀ (7)		$\bar{x}$ 29,16 (11,19–59,20)	
Adenom ♂ (1)		15,65	
♀ (3)		$\bar{x}$ 7,76 (4,40–14,00)	
Carcinom ♀ (2)		9,80 și 24,50	
Carcinom (32)		$\bar{x}$ 92,9 (15–500)	După *Lipsett* și colab. [67]
Hirsutism idiopatic (39)	19–50	$\bar{x}$ 12,0 (7,10–22,86)	După *Ahrens* [1]
Copii normali (8)	10 luni pînă la 11 ani	(mg/kilocorp/zi) $\bar{x}$ 0,06 (0,02–0,11)	După *Bongiovanni* și colab. [14]
Sindrom adrenogenital (10)	15 zile pînă la 15 ani	$\bar{x}$ 0,94 (0,27–2,49)	
Tumori virilizante de suprarenală (4)	2 ani pînă la 21 ani	$\bar{x}$ 9,64 (1,48–28,05)	

Sindromul Cushing, consecutiv hiperplaziei de CSR, prezintă de asemenea valori variabile (valorile medii ale 17-CS, diferite la bărbați față de femei, din tabelul XIV, ar putea fi întîmplătoare, întrucît numărul cazurilor a fost relativ mic). Deși, pe de o parte, se constată la acești bolnavi o eliminare normală a 17-CS, pe de altă parte, în unele cazuri de hiperplazie, ea poate atinge niveluri tipice pentru carcinoamele de CSR. O eliminare normală de 17-CS în sindromul Cushing, consecutiv unor adenoame, este un fenomen cunoscut. Valorile cele mai ridicate de 17-CS urinari, se constată în tumorile virilizante de CSR (carcinoame, cu sau fără simptomatologie de sindrom Cushing). Aceasta este valabil și pentru neoplasmele feminizante de CSR, care sînt încă mai rare. Din aceste date, rezultă că determinarea 17-CS urinari singură nu oferă o decizie definitivă nici în diagnosticul diferențial al sindromului Cushing. Ea este doar o piesă în mozaicul diagnostic.

Determinarea 17-CS în urină joacă un rol important în diagnosticul și terapia sindromului adrenogenital congenital și ereditar. Ținînd seama de valorile normale corespunzătoare vîrstelor (fig. 24 și tabelul XIV), eliminarea 17-CS este întotdeauna crescută în SAG. Diagnosticul diferențial între hiperplazia de CSR și o tumoare virilizantă este discutat la pag. 111.

Un tablou mai precis al compoziției 17-CS neutri în urină poate fi obținut numai prin separarea cromatografică fracționată. Pentru aceasta, este indicată cromatografia pe coloană de hidroxid de aluminiu, așa cum a fost preconizată de către *Dingemanse, Pond* și *Johnsen* (indicație bibliografică la *Ahrens)* (1). Celelalte procedee, care în parte separă numai prin cromatografie pe hîrtie, pot fi extrase din volumul aparținînd lui *Oertel* (86). Valorile normale pentru fiecare 17-cetosteroid pot fi găsite în fig. 17 și 18. Aceste date se bazează pe constatările făcute de *Starnes* și colab. (100), care cu ajutorul unei cromatografii combinate pe coloană și pe hîrtie, au reușit o separare foarte riguroasă a tuturor 17-CS. Cea mai mare parte a 17-CS revine androsteronului și etiocolanolonului (la bărbați cca. 65%, la femei cca. 63%). Ambii steroizi sînt metaboliți ai DHA și ai testosteronului (vezi fig. 17). Etiocolanolonul rezultă și din fracțiuni metabolizate în continuare ale pregnantriolului și ale tetrahidro-11-dezoxicortizolului (compusul tetrahidro-S). DHA reprezintă la bărbați în medie 15%, iar la femei 16% din 17-CS. 17-cetosteroizii-11-oxigenați rezultă din cortizol, din cortizon și din 11 β-hidroxiandrostendion (vezi fig. 17).

În tabelul XV sînt însumate cîteva date obținute prin fracționarea 17-CS, în diferite tablouri morbide ale CSR. În sindromul Cushing, consecutiv unei hiperplazii bilaterale a CSR, se poate observa în paralel cu o producție crescută de cortizol, aproape în mod constant o eliminare crescută de 11-oxi-17-CS, chiar atunci cînd cantitatea totală de 17-CS urinari se situează între limitele normalului. Celelalte fracțiuni ale 17-CS pot varia în limite largi. Valorile medii se găsesc totuși la un nivel

TABELUL XV

Eliminarea fracțiunilor de 17-cetosteroizi în cazuri de hiperfuncție a CSR și la femei normale

Boala (numărul cazurilor)	DHA	Androsteron	Etiocolanolon	11-oxi 17-CS
Sindrom Cushing Hiperplazie ♂ (7)	$\bar{x}$ 4,34 (0,89–9,75)	$\bar{x}$ 6,60 (1,78–16,12)	$\bar{x}$ 6,06 (3,12–14,24)	$\bar{x}$ 2,82 (0,66–7,78)
♀ (3)	$\bar{x}$ 2,75 (2,18–3,32)	$\bar{x}$ 2,40 (2,52–3,28)	$\bar{x}$ 4,48 (3,89–5,07)	$\bar{x}$ 1,81 (0,50–212)
Carcinom de CSR (5)*	$\bar{x}$ 16,1 (11,7–23,0)			
Hirsutism (18)**	$\bar{x}$ 2,32 (1,91–9,95)	$\bar{x}$ 4,81 (2,66–7,40)	$\bar{x}$ 3,81 (1,34–6,16)	$\bar{x}$ 1,38 (0,49–2,64)
Femei normale (13)	$\bar{x}$ 1,33 (0,31–2,35)	$\bar{x}$ 2,37 (0,39–4,37)	$\bar{x}$ 2,85 (1,11–4,59)	$\bar{x}$ 1,03 (0,27–1,83)

* *Wilson* și colab.[116]
** *Ahrens*[1]

ridicat. Uneori, pot fi puse în evidență și în forma hiperplazică a sindromului Cushing concentrații net crescute ale DHA. În general, această situație se întîlnește totuși numai în carcinoamele de CSR În caz de îndoială, testele funcționale (vezi p. 107) asigură o clarificare a diagnosticului diferențial. Raportul androsteron/etiocolanolon se situează la bolnavii de sex masculin cu sindrom Cushing în mod normal la valori de aprox. 1,1 ; la bolnavele cu același sindrom este redus în mod obișnuit la 0,8—0,5. Această situație trebuie pusă pe seama diferențelor de sex ale metabolismului periferic al steroizilor. Hirsutismul idiopatic prezintă un raport androsteron/etiocolanolon de 1,3. Această creștere relativă — și adesea absolută — a androsteronului, are în acest caz la bază o hiperproducție a testosteronului în CSR (vezi, în legătură cu aceasta, și p. 163). Pe baza datelor actuale, ansamblul sindroamelor endocrine care se însoțesc de simptomele unei producții crescute de androgeni, pot fi puse pe socoteala unei producții de testosteron, care depășește limitele fiziologice. În cazurile care prezintă în plus o hiperproducție de DHA, trebuie luată în considerare o transformare periferică a acestui steroid în testosteron (de exemplu, în ficat).

Determinarea steroizilor corticosuprarenali în sîngele periferic

Măsurarea steroizilor CSR în plasmă are o deosebită importanță pentru diagnosticul funcțional. Concentrația 17-OHCS în plasma sanguină depinde în mare măsură de secreția cortizolică a CSR și, prin aceasta, reprezintă un parametru utilizabil pentru aprecierea capacităţii funcţionale reale a acestor organe. Cu ajutorul testelor funcţionale standardizate (vezi p. 107 şi următoarele), capacitatea de clarificare a diagnosticului pe care o posedă determinarea 17-OHCS în sînge creşte în mod considerabil. Întrucît măsurarea 17-OHCS în urină oferă, în mod obligatoriu, integrala corespunzătoare unui interval de timp mai lung sau mai scurt, dozarea 17-OHCS plasmatici îi este superioară în numeroase cazuri.

Pentru a evita interpretările eronate, trebuie să se ţină seama de următoarele puncte :

Pacienţii trebuie să fie ţinuţi în condiţii clinice de repaus. Ei nu trebuie să fie în inaniţie completă. Totuşi, trebuie evitată o alimentaţie bogată în grăsimi şi, pe cît posibil, trebuie evitată administrarea de medicamente. Tratamentul cu steroizi CSR sau derivaţii lor trebuie întrerupt cu 12 zile pînă la 4 săptămîni înainte, întreruperea fiind proporţională cu durata tratamentului efectuat. Se compară între ele numai acele valori plasmatice ale 17-OHCS, care au fost recoltate în aceleaşi momente ale zilei. 17-OHCS plasmatici manifestă o ritmicitate nictemerală, care corespunde întrucîtva cu aceea a ACTH (vezi p. 23). Concentraţia maximă a cortizolului se situează între orele 6 şi 8. Ea scade în decursul zilei pentru a atinge punctul cel mai scăzut între orele 0 şi 1, după care urmează o creştere relativ rapidă (30). O creştere a 17-OHCS plasmatici, fără o intensificare a funcţiei CSR, se poate produce în cazurile de insuficienţă renală gravă (104). În mod obişnuit, ea poate fi observată în cursul gravidităţii şi la persoanele tratate cu hormoni estrogeni (vezi p. 77). Tulburările metabolismului steroidic, drept urmare a unei ciroze hepatice, nu duc, în general, la creşterea concentraţiei 17-OHCS plasmatici. Pentru diagnosticul clinic este importantă în primul rînd determinarea 17-OHCS plasmatici neconjugaţi. Ei constau în proporţie de aproximativ 70—80% din cortizol. Restul corespunde metaboliţilor neconjugaţi ai acestui hormon. Majoritatea metodelor de dozare nu realizează o diferenţiere între cortizolul legat cu transcortina şi cel liber (vezi şi p. 77), întrucît metodele cele mai utilizate, pe bază de solvenţi organici, distrug complet structura proteinică a cortizolului. Pentru diagnosticul normal acest fapt nu prezintă importanţă. Noi efectuăm determinarea 17-OHCS neconjugaţi (în textul ce urmează denumiţi în mod obişnuit : 17-OHCS „liberi"), după metoda relativ simplă a lui *Silber* şi *Porter* (98), cu uşoare modificări. Întrucît ea poate fi utilizată fără dificultate de către laboratoarele mai mari, se dă în continuare descrierea acestei metode.

Se centrifughează 40 ml de sînge heparinat timp de cel mult 20—30 min. Plasma este extrasă de 2 ori cu 2,15 volume de cloroform. Stratul de cloroform este separat prin centrifugare de faza apoasă — de fiecare dată — şi este îndepărtat cu atenţie. Cele două faze cloroformice împreună sînt spălate de două ori cu 0,2 volume dintr-o soluţie de NaOH 0,1 n. Faza cloroformică centrifugată este uscată, apoi pe Na_2SO_4 şi i se adaugă o soluţie standard de cortizol, (10 µg cortizol). Apoi, cîte 0,4 volume din faza cloroformică sînt agitate timp de 15—20 sec., cu 1,0 ml reactiv fenilhidrazinic (65 mg fenilhidrazină hidroclorică în 150 ml reactiv utilizat ca martor în alb), respectiv cu 1 ml reactiv utilizat ca martor în alb (2 vol. H_2SO_4 62% + 1 vol. etanol absolut) ; se centrifughează, iar stratul de cloroform este aspirat şi aruncat. Dezvoltarea coloraţiei reactivului Porter-Silber este accelerată prin incubare într-o baie de apă la 60°, timp de 30 de minute. După răcire, se citeşte în fotometrul Eppendorf, cu un filtru de 405 nm (cuvă S = 1 cm). Concentraţia 17-OHCS neconjugaţi se calculează după formula următoare :

$$17\text{-OHCS } \mu g/100 \text{ ml} = \frac{F \times K \left(\frac{5}{4}\right) \times 100}{10}$$

Extincţia E este diferenţa obţinută din E_1 (= extincţia 17-OHCS totali) minus E_2 (= extincţia standardului de cortizol adăugat). Calculul factorului K se efectuează din curba de etalonare a cortizolului, corespunzător cu indicaţiile date mai sus (vezi p. 84). Curba de etalonare se obţine prin tratarea soluţiilor standard de cortizol de diferite concentraţii (0,5—10 μg), cu reactivul Porter-Silber.

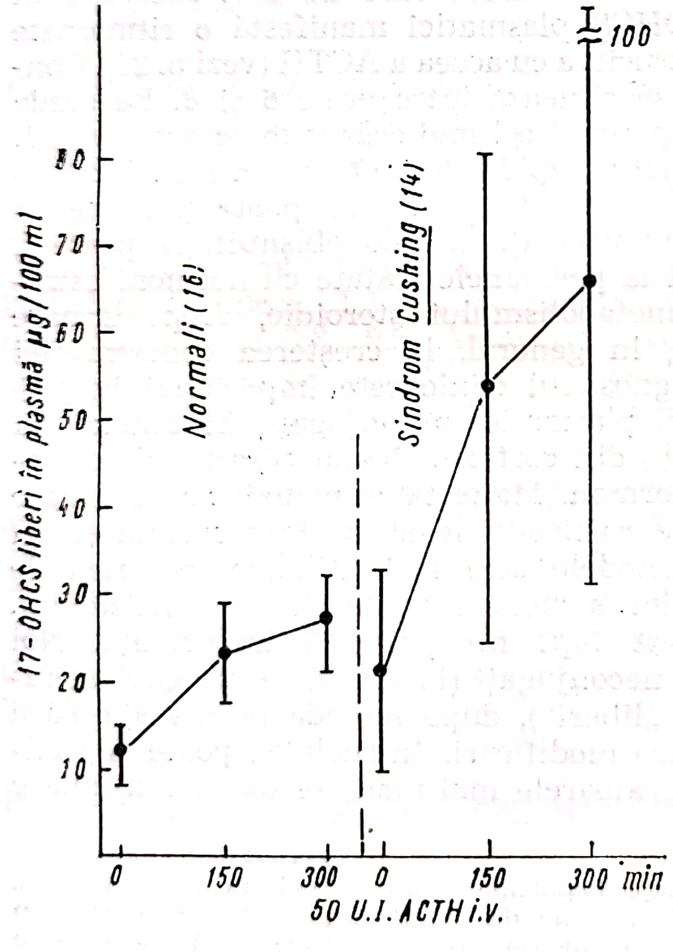


Fig. 25. — Creşterea 17-hidroxicorticosteroizilor liberi în plasmă la persoane sănătoase, ca şi în cazuri de sindrom Cushing, ca urmare a hiperplaziei bilaterale a corticosuprarenalei în cursul perfuziei standard cu ACTH (numărul cazurilor).

Rata de recuperare a cortizolului adăugat s-a situat de fiecare dată peste 80%. Valorile normale corespund cu ale celorlalţi autori. Ele sînt redate în fig. 25.

În decursul anilor au fost puse la punct o serie de procedee diferite, care prezintă o specificitate mai mare pentru cortizol şi pentru ceilalţi hormoni steroizi ai CSR, existenţi în sînge. Ele pot fi găsite în literatura de specialitate (85). Pentru anumite scopuri precise, este posibilă evidenţierea metaboliţilor conjugaţi ai steroizilor CSR şi 17-CS conjugaţi, în faza apoasă a plasmei. Pentru diagnosticul endocrinologic, se poate renunţa la aceste procedee suplimentare.

Teste funcţionale

Testul de încărcare cu ACTH

Introducerea unei administrări standard de ACTH în diagnosticul funcţional al CSR apare pentru prima oară în lucrările publicate de *Thorn, Samuels, Bayliss* şi colaboratorii lor (8, 10, 36, 43, 93). Administrarea exogenă de ACTH şi explorarea concomitentă a steroizilor CSR în sînge şi în urină s-a dovedit a fi metoda cea mai utilă pentru evaluarea riguroasă a capacităţii funcţionale a CSR. Preparatele sintetice cu acţiune de tip ACTH realizate în ultima vreme de diferite firme [indicaţie bibliografică la *Landon* (59)], sînt complet lipsite de acţiuni secundare nespecifice. Preparatele moderne sub formă de extracte au însă şi ele un grad înalt de puritate. După ce s-a stabilit că, cu ajutorul a mai puţin de 25 U.I. de ACTH administrate intravenos, se obţine o stimulare maximală a CSR, s-a încetăţenit procedeul utilizării a 25—50 U.I. pentru proba de încărcare cu ACTH intravenos, în scopul de a avea certitudinea că CSR este complet activată în interiorul intervalului de timp, relativ scurt, al testului. Denumirea de „unitate internaţională“ se referă la al treilea standard internaţional de ACTH, realizat recent, după care au fost testate toate preparatele de ACTH. Preparatele standard de ACTH anterioare nu sînt identice cu cele actuale în privinţa activităţilor manifestate. Întrucît însă şi în lucrările mai vechi asupra testului de încărcare cu ACTH a fost utilizată o doză care provoca în mod cert o stimulare maximală a CSR, această diferenţă între „U.I.“, după definiţia anterioară şi cea actuală, poate fi trecută cu vederea.

Ca şi numeroşi alţi cercetători, noi preferăm perfuzia intravenoasă cu ACTH. În cazul unei complicaţii (de exemplu : anafilaxie, declanşarea unei crize de boală Addison), administrarea de ACTH poate fi întreruptă imediat, ceea ce nu se poate face în cazul administrării intramusculare. În plus, durata administrării de ACTH poate fi reglată foarte precis. În general, preparatul este administrat în soluţie clorurosodică fiziologică sau în glucoză 5%, timp de 4—8 ore. Pentru a obţine valori comparabile, durata perfuziei trebuie fixată o dată pentru totdeauna. Noi utilizăm, de obicei, o perfuzie picătură cu picătură, care durează în mod normal timp de 5 ore (103). În cazuri excepţionale (de ex., la bolnavii cu insuficiență gravă de CSR), perfuzia este redusă la 4 ore. Perfuziile cu ACTH prelungite peste 8 ore sau injecțiile intramusculare cu doze mai mari de ACTH pot duce la o creștere a activității CSR, care din punctul de vedere al diagnosticului nu sînt întotdeauna indicate. Prin acest procedeu, este posibil de exemplu să se stimuleze în adenoame sau carcinoame ale CSR porțiunile glandulare atrofice, ceea ce poate duce la confuzia unei reacții normale a CSR la ACTH.

În cazul respectării riguroase a tuturor măsurilor de precauție, testul de încărcare cu ACTH poate asigura obținerea unor contribuții de cea mai mare valoare pentru diferențierea între hiperfuncțiile și stările de hipofuncție ale CSR. Diagnosticul diferențial al sindromului Cushing (110), este ilustrat în fig. 25, 26 și 29. În fig. 25, este reprezentată comportarea hormonilor 17-OHCS plasmatici liberi în testul cu ACTH, la persoane normale și la bolnavi cu hiperplazie bilaterală de CSR. Se poate constata fără dificultate că hiperplazia de CSR reacționează cu o creștere mai intensă a cortizolului plasmatic, comparativ cu persoanele normale. Reacția excesivă a secreției CSR față de ACTH exogen este caracteristică pentru sindromul Cushing consecutiv hiperplaziei de CSR. Probele deficitare, negative, sînt excepțional de rare. Valorile inițiale pot fi situate între limitele normalului chiar și la bolnavii cu sindrom Cushing, cel puțin pentru o perioadă de timp. Hipersensibilitatea la ACTH a hiperplaziei de CSR se exteriorizează atunci cînd se compară eliminarea urinară a 17-OHCS cu aceea a persoanelor normale (vezi fig. 29). După cum s-a arătat mai înainte, determinarea 17-OHCS în urină este grevată de o dispersie mai mare (a se compara devierile standard redate în fig. 25 și fig. 29), astfel încît de exemplu, problema diagnosticului diferențial între obezitatea displazică și sindromul Cushing evolutiv, adesea nu poate fi clarificată. În fig. 26, este reprezentat răspunsul 17-OHCS plasmatici în 3 cazuri de sindrom Cushing, consecutive unei adenomatoze bilaterale, unui adenom stîng și, respectiv, unui carcinom de CSR. Lipsa de sensibilitate a carcinomului de CSR față de ACTH este tipică și importantă pentru diagnosticul diferențial. Excepțiile de la această regulă sînt foarte rare în literatură [vezi la *Voigt* (110)]. Rezultatele testului de încărcare cu ACTH în adenoamele de CSR nu sînt atît de unitare cum rezultă din fig. 26. În timp ce adenomatoza bilaterală nu a manifestat nici o creștere a steroizilor plasmatici sub ACTH, 17-OHCS din plasmă au reacționat în cazul unui adenom unilateral la un control repetat de două ori. În comparație cu hiperplazia bilaterală, creșterea a rămas totuși mai redusă și a corespuns mai curînd rezultatelor obținute la persoanele normale (vezi fig. 25). Valorile crescute ale 17-OHCS urinari (în fig. 26 nereprezentate) nu au manifestat, la nici una din cele două teste de încărcare cu ACTH, vreo modificare semnificativă, astfel încît s-a putut trage concluzia existenței unei tumori de CSR. Această decizie de diagnostic diferențial nu poate fi luată întotdeauna atît de clar. De aceea, se recomandă ca de acum înainte, alături de testul de încărcare cu ACTH să se introducă şi testul de supresie şi — atunci cînd este posibil — şi testul cu metopiron (vezi p. 111 şi 113). Referitor la valoarea diferitelor fracţiuni steroidice urinare pentru diagnosticul diferenţial al bolnavilor cu boală Cushing, au fost făcute consideraţii la pag. 96, 98, 104.

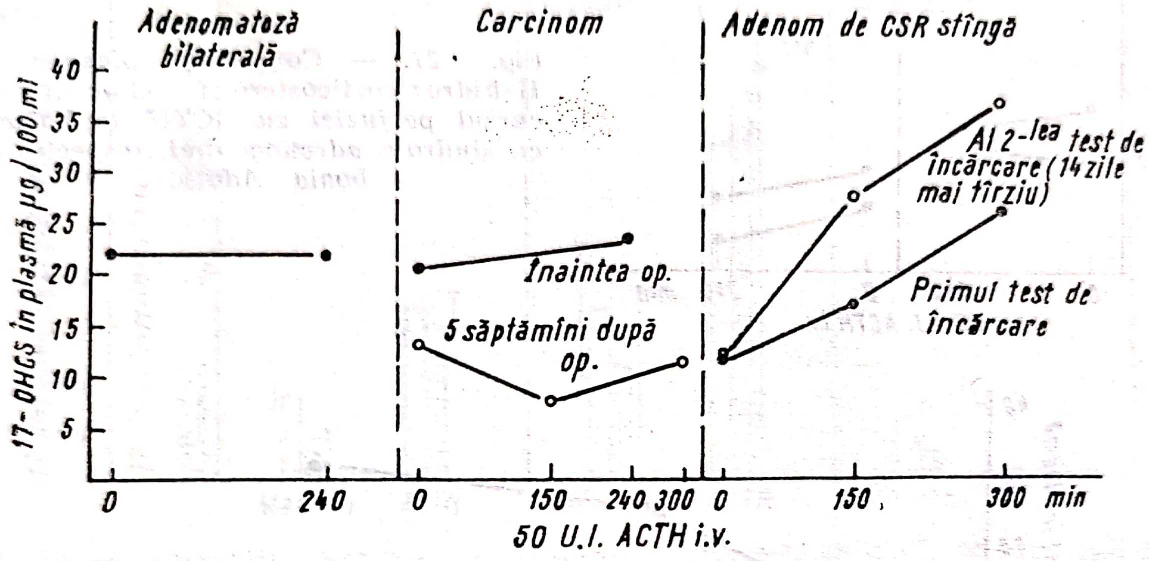


Fig. 26. — Conţinutul plasmei în 17-hidroxicorticosteroizi liberi, în cursul perfuziei cu ACTH, la bolnavi cu sindrom Cushing secundar unor tumori de corticosuprarenală.

Valoarea pentru diagnostic al testului de încărcare cu ACTH, în diferitele forme de hipofuncţie a CSR, rezidă în următoarele: în cazul suspiciunii clinice de boală Addison, acest test dă indicaţia dacă diagnosticul este justificat; dacă răspunsul este pozitiv arată dacă mai există rezerve funcţionale ale CSR. Se observă mereu cazuri de insuficienţă primară de CSR, în care eliminarea urinară de 17-OHCS se situează în limitele normalului. Cazul prezentat în fig. 29 aparţine acestei grupe. Sub perfuzie de ACTH nu s-a produs nici o creştere a 17-OHCS în urină, astfel încît diagnosticul a putut fi confirmat. Determinînd 17-OHCS în plasmă această decizie poate fi asigurată încă mai bine (fig. 27). Chiar şi corticosteroizii plasmatici rămîn, de asemenea, aproape constant neinfluenţaţi în boala Addison. Nu rareori, aceştia scad şi mai mult sub ACTH, ceea ce constituie un indiciu că CSR a ajuns la limita capacităţii ei funcţionale sub acţiunea stimulării crescute prin ACTH endogen (vezi p. 24). În toate cazurile, trebuie să se ţină seama de faptul că perfuzia cu ACTH poate provoca o criză în boala Addison. Ca măsură de precauţie, trebuie să existe la îndemînă o perfuzie cu 100 mg cortizol şi 0,5—1 mg Aldocorten ®

Insuficienţa secundară de CSR se deosebeşte de boala Addison, prin faptul că valorile scăzute de 17-OHCS din plasmă şi din urină, manifestă în numeroase cazuri o uşoară creştere la testul cu ACTH (fig. 28). În practică, absenţa răspunsului la acest test poate fi normalizată, dacă se efectuează în prealabil un tratament de 5 zile cu 20 U.I. de ACTH-depozit (fig. 28) (97).

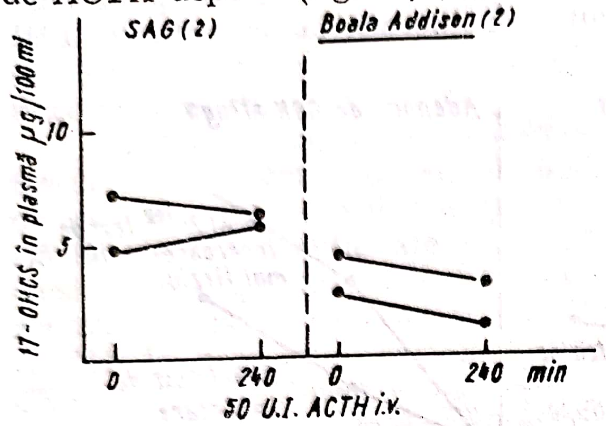


Fig. 27. — Conţinutul plasmei în 17-hidroxicorticosteroizi liberi, în cursul perfuziei cu ACTH, la bolnavi cu sindrom adrenogenital, respectiv cu boala Addison.

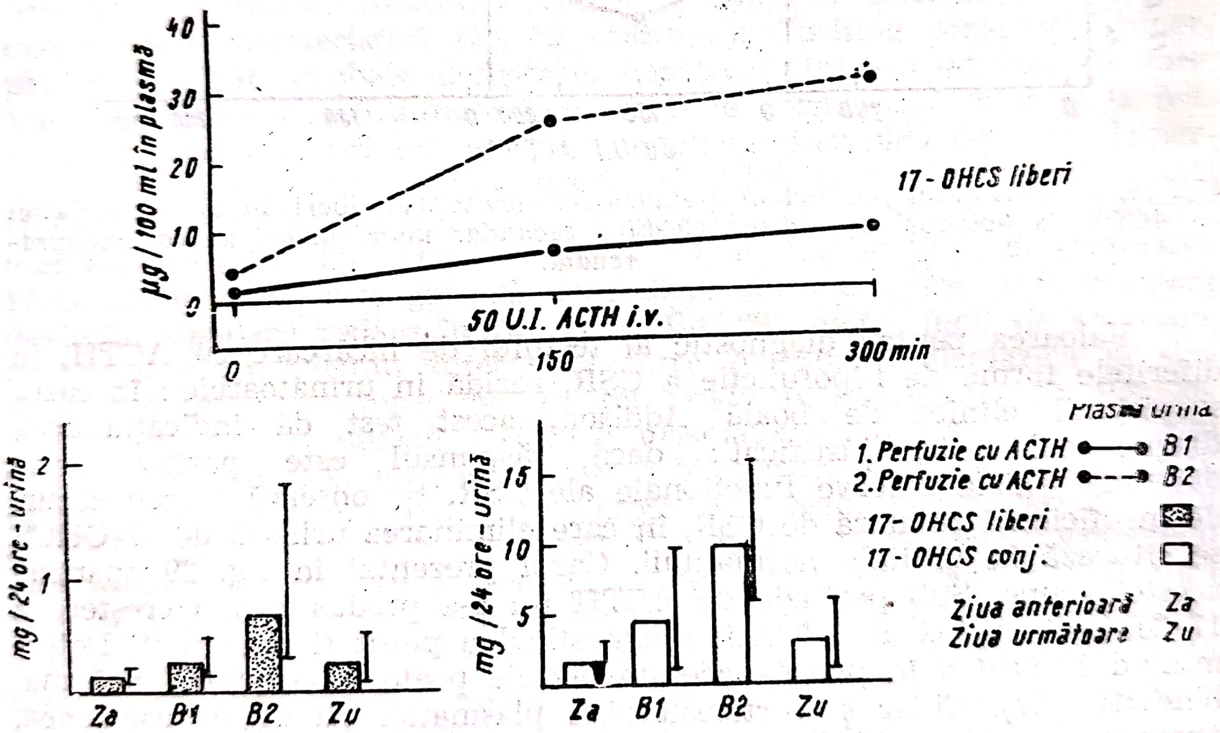


Fig. 28. — Testul de încărcare cu ACTH la bolnavi cu insuficienţă corticosuprarenală secundară (înainte şi după un tratament de 5 zile cu ACTH-depozit 20 u.i./zi).

Sindromul adrenogenital congenital prezintă — după cum s-a menţionat mai înainte — o tulburare de intensitate variabilă a biosintezei cortizolului. Testul de încărcare cu ACTH maschează gradul de severitate a acestui defect. Cele două cazuri redate în fig. 27 nu au răspuns la ACTH în privinţa valorilor de 17-OHCS din plasmă şi din urină.

Aceste date sînt similare cu cele din numeroase cazuri publicate în literatură (9, 11, 90). În opoziția cu boala Addison, în SAG congenital, excreția 17-CS crește în mod apreciabil sub acțiunea ACTH.

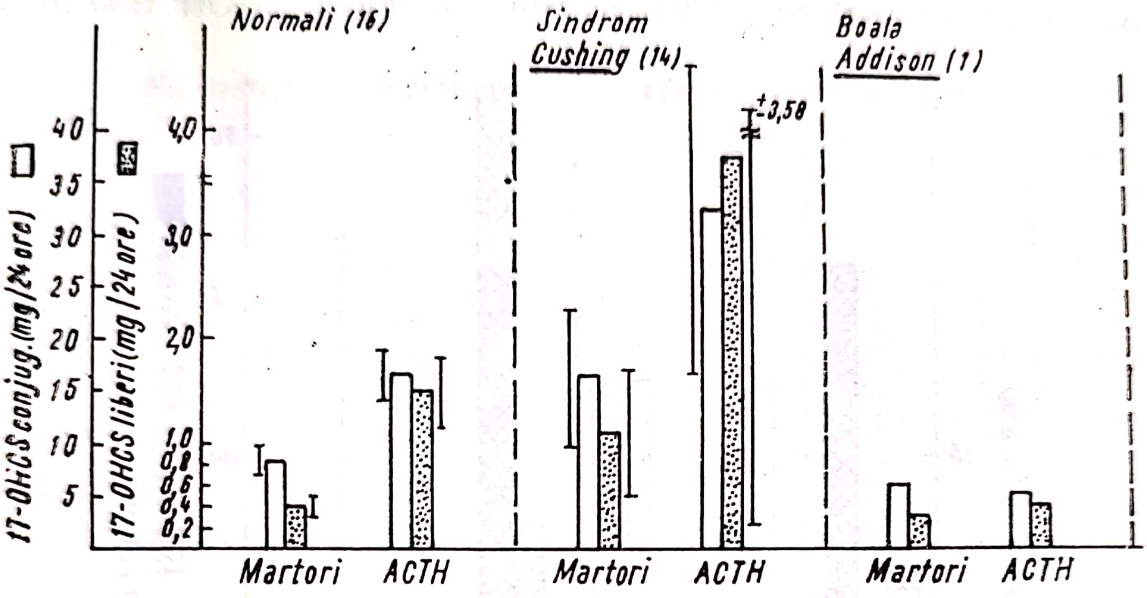


Fig. 29. — Eliminarea urinară de 17-hidroxicorticosteroizi liberi și conjugați înainte și în cursul unei perfuzii cu ACTH la persoane normale, la bolnavi cu sindrom Cushing secundar unei hiperplazii de corticosuprarenală și la bolnavi cu boala Addison (numărul cazurilor).

Testul de supresie steroidică

Testul de supresie steroidică are la bază faptul de observație experimentală și clinică că secreția de cortizol a CSR este inhibată de corticosteroizii exogeni, atita timp cît este dependentă de ACTH secretat de hipofiza anterioară. În diagnosticul diferențial al bolilor CSR, cu ajutorul acestui test, se poate face diferențierea între tulburările proprii ale funcției CSR (adenom, carcinom) și acele tulburări care rezultă dintr-o perturbare de reglare hipotalamo-hipofizară a secreției de ACTH. *Bartter* și colab. (6), *Wilkins* și colab. (114), *Jailer* și colab. (48), au fost primii care au folosit testul de supresie steroidică în scopul diferențierii unui SAG congenital de o tumoare virilizantă autonomă a CSR. Prin administrarea de cortizon timp de mai multe zile, se reduce în mod evident eliminarea urinară crescută a 17-CS, dependente de ACTH; fenomenul este utilizat și în scop terapeutic. El nu se produce în cazul unei tumori de CSR. Din momentul în care au devenit disponibili derivați corticosteroizi foarte activi, în locul cortizonului se folosește dexametazonul, întrucît este activ chiar în doze mici și practic nu tulbură dozarea steroizilor în urină.

O serie de autori [indicația bibliografică la *Liddle* (65)], au introdus testul de supresie pentru diagnosticul diferențial al sindromului Cushing. *Liddle* (65), a standardizat testul. Timp de 2—3 zile se administrează cîte 2 mg dexametazon, în doze de cîte 0,5 mg pe cale bucală, împărțite în decursul zilei. Prin aceasta, eliminarea 17-OHCS scade atît la indivizii sănătoși, cît și la cei cu obezitate, cu aproximativ 70% și mai mult. Cortizolul și cortizonul nu mai pot fi puși în evidență în urină în timpul testului cu dexametazon, în timp ce aldosteronul, independent de secreția ACTH rămîne în mare măsură neinfluențat (72). În fig. 30 sînt reprezentate exemplele a două persoane normale. Eliminarea 17-OHCS din sindromul Cushing, consecutiv unei hiperplazii de CSR, dependentă de ACTH, reacționează la 2 mg de dexametazon pe zi mult mai puțin intens sau de loc. De aceea, dacă se presupune existența unui sindrom Cushing, se continuă administrarea dexametazonului timp de încă 3 zile, cu o doză zilnică de 7,5—8 mg. Dacă este vorba de o

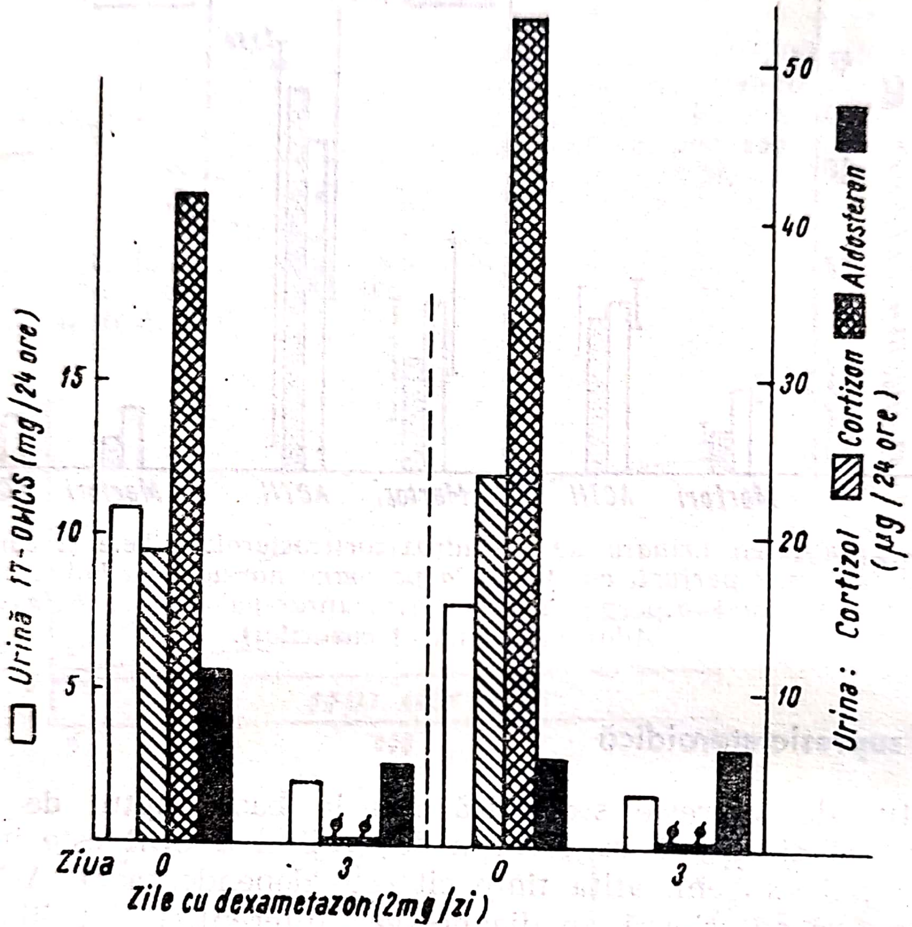


Fig. 30. — Eliminarea urinară de 17-hidroxicorticosteroizi, cortizol, cortizon și aldosteron înainte și în cursul unui tratament de 3 zile cu dexametazon (2 mg/zi), la 2 persoane normale.

hiperplazie bilaterală de CSR, dependentă de ACTH, sub această doză crescută se produce o scădere a eliminării de 17-OHCS (fig. 31). Dacă, totuși, la baza sindromului Cushing există o tumoare de CSR autonomă (adenom sau carcinom), atunci nu mai apare o scădere semnificativă a 17-OHCS urinari (fig. 31).

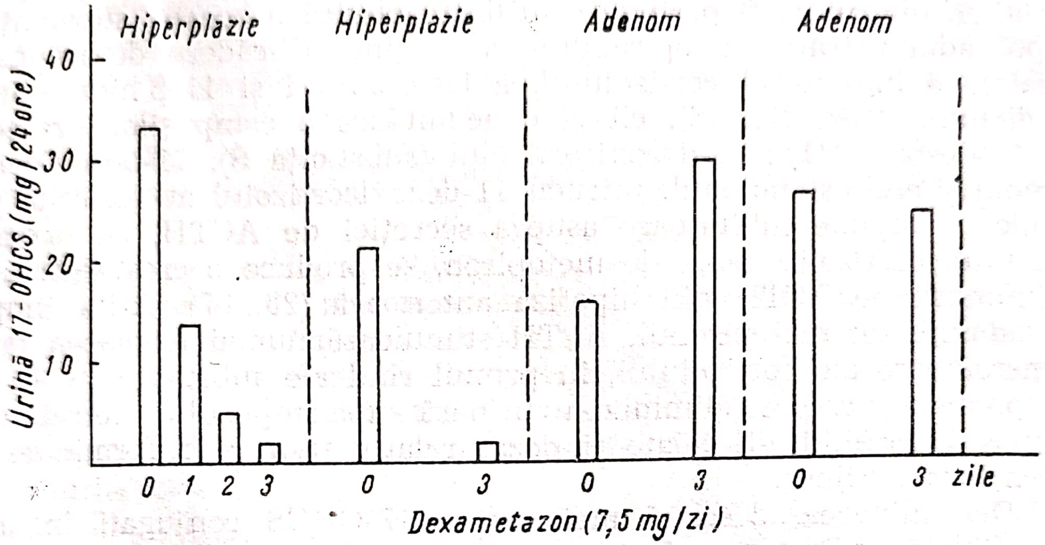


Fig. 31. — Eliminarea urinară de 17-hidroxicorticosteroizi totali în diferite forme de sindrom Cushing (înainte și în timpul unui tratament de 3 zile cu dexametazon : 7,5 mg/zi).

Același lucru se întîmplă, atunci cînd hiperplazia de CSR este provocată de o tumoare extrahipofizară producătoare de ACTH (carcinoame: bronșic, timic, al insulelor Langerhans, de parotidă), întrucît secreția de ACTH a acestor tumori evoluează independent de hipotalamus și de hipofiză. Dacă după tabloul clinic, sindromul Cushing este foarte probabil, testul de supresie la dexametazon poate începe imediat cu dozele crescute, pentru a se cîștiga timp. Valabilitatea testului de supresie cu dexametazon este foarte mare pentru diagnosticul diferențial, îndeosebi atunci cînd este utilizat în asociere cu testul de încărcare cu ACTH. Nereușitele acestui test sînt extrem de rare în forma de origine hipotalamo-hipofizară a sindromului Cushing. Noi nu am observat pînă în prezent „false“ rezultate în tumorile de CSR.

Testul cu metopiron

Realizarea — încă în curs de perfecționare — a unor substanțe care blochează anumite reacții enzimatice în CSR, a deschis posibilități suplimentare pentru diagnostic. Preparatul adrenostatic cel mai bine cercetat este metopironul [SU 4885, 2-metil-1,2-bis-(3-piridil) -1-propanon], care frînează în mod competitiv, în primul rînd 11β-hidroxilaza din CSR (31). Cu alte cuvinte, această substanţă intră în competiţie cu treptele preliminare 11-dezoxi-, existente în centrele active ale acestei enzime. Acţiunea inhibitoare a metopironului depinde în cea mai mare parte de concentraţia intracelulară a lui în interiorul CSR, corespunzător cu definiţia inhibiţiei competitive a enzimelor. Inhibiţia 11 β-hidroxilazei este totodată reversibilă, de îndată ce metopironul a părăsit celula. Altfel, nu ar fi posibilă o utilizare clinică a acestei substanţe. În timpul administrării metopironului, se obţine o scădere de intensitate variabilă a biosintezei cortizolului, aldosteronului şi 11-β hidroxiandrostendionului (vezi fig. 16), cît şi o acumulare a compuşilor premergători 11-dezoxi- (41) : 11-dezoxicortizolul (substanţa S), 11-dezoxicorticosteronul şi androstendionul. Întrucît 11-dezoxicortizolul nu exercită practic nici o acţiune inhibitoare asupra secreţiei de ACTH, ca urmare a deficitului cortizolic indus de metopiron, se produce o creştere reactivă a eliminării de ACTH din hipofiza anterioară (28, 87). Atîta timp cît este administrat metopironul, ACTH stimulează numai formarea fazelor premergătoare ale cortizolului, în primul rînd ale substanţei S. În mod corespunzător, creşte eliminarea urinară a compusului tetrahidro-S. Compusul tetrahidro-S poate fi dozat relativ uşor, sub formă de cromogen Porter-Silber.

Determinarea, descrisă mai sus, a 17-OHCS conjugaţi în urină, după *Silber* şi *Porter*, a fost completată cu o fază de extracţie şi de purificare corespunzătoare (2).

După hidroliza cu glicuronidază, urina este extrasă de două ori cu 1,25 volume tetraclorură de carbon. Spre a obţine o separare mai riguroasă a fazelor, după fiecare tratare cu CCl_4, se execută o centrifugare rapidă. Fazele de CCl_4 purificate sînt spălate cu 4 ml de NaOH 0,1 n, iar după îndepărtarea fazei de NaOH se tratează în acelaşi mod pentru dozarea cromogenilor Porter-Silber, ca în descrierea făcută mai înainte pentru faza cloroformică. Faza apoasă care rămîne după extracţia cu CCl_4, este extrasă în continuare cu cloroform, conform indicaţiilor date mai înainte.

Cu ajutorul CCl_4, este extras în mod predominant compusul tetrahidro-S, care este denumit în figurile corespunzătoare : 17-OHCS „cu polaritate joasă“. Există posibilitatea ca o parte din cromogenii nespecifici să migreze, de asemenea, în această fracţiune şi să nu fie eliminată în măsură suficientă prin tratarea cu alcali. În aceste cazuri, relativ rare, devine necesară o purificare cromatografică suplimentară. În general, extracţia fracţionată a 17-OHCS urinari în cadrul unui test la metopiron s-a validat foarte bine. Determinarea 17-OHCS totali, nu este un parametru foarte adecvat pentru acţiunea metopironului, întrucît 17-OHCS conjugaţi cu polaritate joasă, cresc în cursul administrării de metopiron, în timp ce, dimpotrivă, fracţia alcătuită din 17-OHCS cu polaritate înaltă scade în măsură variabilă. O situaţie asemănătoare se întîmplă la măsurarea 17-CGS.

Testul de încărcare standard cu metopiron a fost introdus pentru prima oară de către *Liddle* şi colab. (66), mai ales cu scopuri diagnostice.

Liddle a utilizat în timpul său formularea nefericită, după care testul cu metopiron ar permite să se facă aprecieri asupra „rezervei de ACTH“ a lobului anterior hipofizar. Această constatare este incorectă, deoarece în mod predominant se măsoară nu atît ACTH, cît un produs de secreţie al CSR şi, prin aceasta, capacitatea acestor glande joacă un rol decisiv. Faptul rezultă foarte bine din fig. 34, care demonstrează că după o suprarenalectomie unilaterală, creşterea 17-OHCS cu polaritate joasă este sigur mai puţin pronunţată decît înainte de operaţie. În plus, la numeroşi bolnavi cu răspuns patologic redus la metopiron s-a constatat o reacţie normală a CSR după injectarea de substanţe pirogene (49, 51, 52). Testul cu metopiron este capabil doar să dea indicaţii asupra modului în care reacţionează sistemul ACTH-CSR la o carenţă de cortizol, indusă artificial.

Liddle şi colab. (66) au constatat că eliminarea maximă a 17-OHCS în urină, se produce în ziua care urmează administrării perorale a 3 g de metopiron. În plus, *Lazarus* şi colab. (61), au constatat că la persoanele normale sînt necesare doze considerabil mai mari (pînă la 18 g/zi), pentru a se inhiba complet secreţia de cortizol. În scopul de a face testul la metopiron cît mai sigur şi mai reproductibil, noi procedăm după schema următoare :

În prima zi : control, apoi colectarea urinii din 24 de ore.
A 2-a zi : 4 g de metopiron administrate oral, împărţite în doze egale de-a lungul zilei, apoi colectarea urinii din 24 de ore.
A 3-a zi : la fel ca în ziua a 2-a.

În general, se renunţă la un control suplimentar ulterior. Testul de încărcare intravenoasă cu bitartrat de metopiron şi dozarea concomitentă a substanţei S în sînge şi a compusului tetrahidro-S în urină este mai laborios ; din punct de vedere al diagnosticului, nu este în nici un caz mai bogat în posibilităţi de concluzii, decît procedeul descris. Rareori, se observă fenomene de intoleranţă (greţuri). Un fenomen interesant, încă neclarificat, este faptul că administrarea de hormoni estrogeni la animalele de experienţă, ca şi la om, reduce în mod apreciabil acţiunea metopironului (75). Ca urmare, un eventual tratament cu estrogeni poate duce la rezultate eronate.

Valorile normale găsite de noi pentru 17-OHCS cu polaritate joasă, la testul cu metopiron, sînt reprezentate în fig. 32 (102 a). Dispersia biologică prezentată arată valori relativ joase, de tipul celor care în mod obişnuit se obţin în insuficienţa secundară a CSR (vezi fig. 35). Aceste cifre joase au fost obţinute la persoane în vîrstă de peste 60 de ani, sănătoase din punct de vedere endocrin, care trebuie denumite, din această cauză, drept „hiporeactoare“ fiziologic. Valorile medii corespunzătoare ale unui grup de 5 bolnavi cu sindrom Cushing, consecutiv hiperplaziei bilaterale a CSR, se situează net deasupra valorilor persoanelor normale (fig. 33).

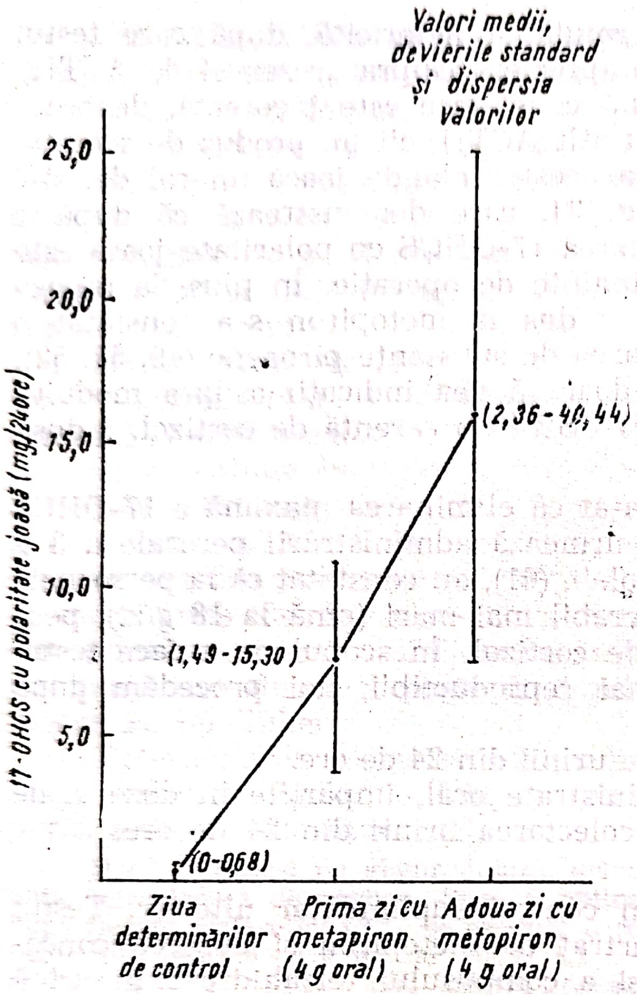


Fig. 32. — Testul de încărcare orală cu metopiron, la 31 de persoane normale, din punct de vedere endocrin.

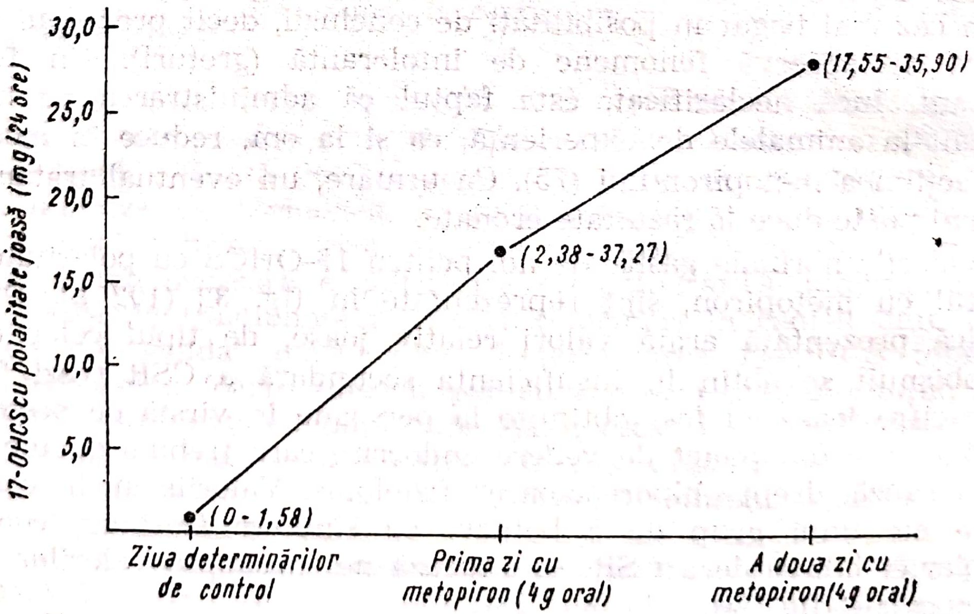


Fig. 33. — Testul de încărcare orală cu metopiron la 5 bolnavi cu sindrom Cushing, secundar unei hiperplazii bilaterale de corticosuprarenală (valori medii și dispersia).

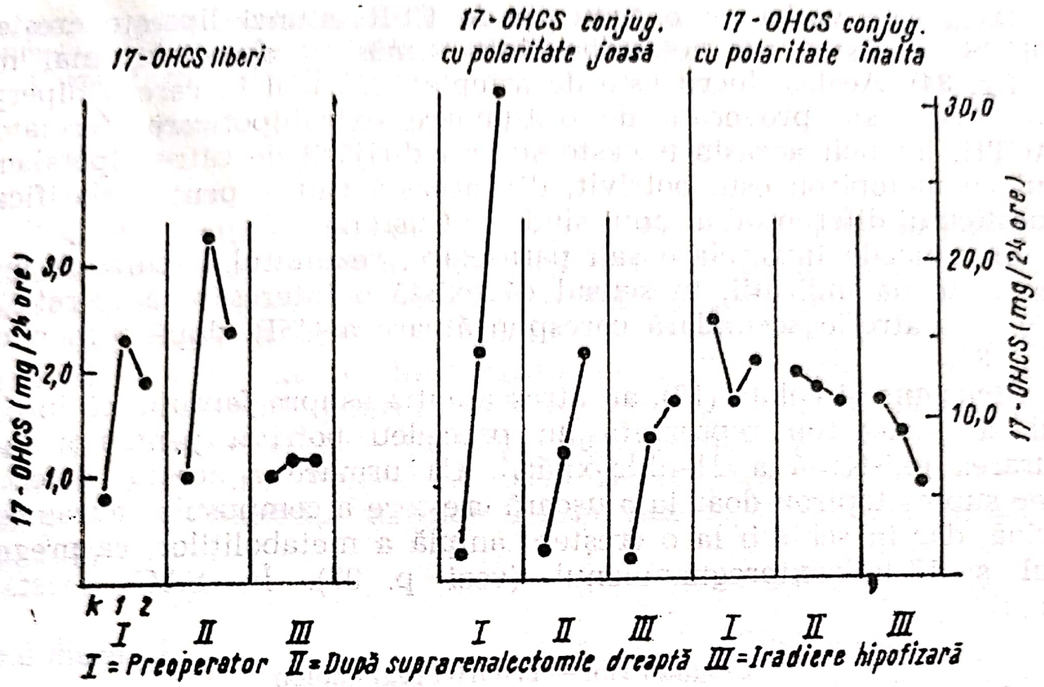


Fig. 34. — Conținutul fracțiunilor 17-OHCS în urină, înainte și în timpul probei cu metopiron, la un bolnav cu sindrom Cushing, secundar unei hiperplazii bilaterale de corticosuprarenală, înainte și în timpul tratamentului (K = control ; 1 = prima zi cu metopiron ; 2 = a doua zi cu metopiron).

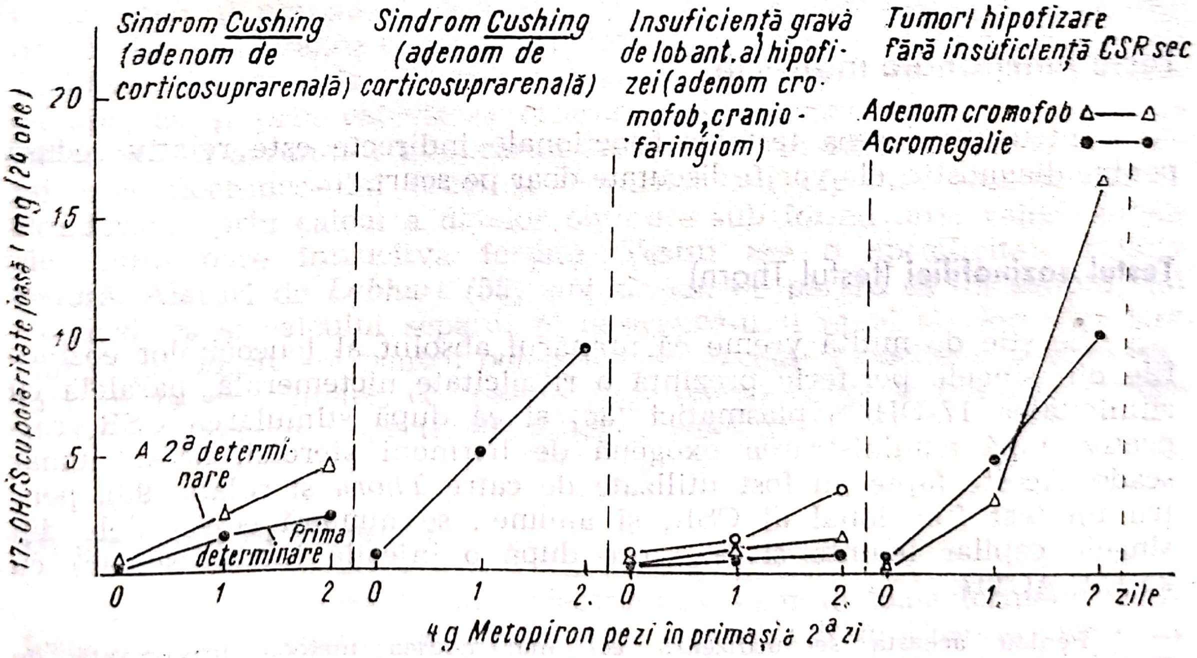


Fig. 35. — Eliminarea urinară a 17-hidroxisteroizilor cu polaritate joasă, înainte și în timpul administrării de metopiron, la bolnavii cu adenoame de corticosuprarenale și tumori hipofizare.

Dacă este vorba de o tumoare de CSR, atunci lipsește creșterea 17-OHCS la testul cu metopiron, într-o măsură apreciabil mai mică (vezi fig. 34). Același lucru este de așteptat în cazul în care o hiperplazie de CSR este provocată de o tumoare extrahipofizară, formatoare de ACTH, întrucît aceasta nu este supusă dirijării de către hipotalamus. Testul cu metopiron este potrivit, din această cauză, pentru clarificarea diagnosticului diferențial al unui sindrom Cushing.

În tumorile intraselare sau paraselare, rezultatul testului la metopiron poate da indicații, în sensul că există o interesare a secreției de ACTH și o atrofie secundară corespunzătoare a CSR, după cum rezultă din fig. 35.

Cleveland și colab. (18), au atras atenția asupra faptului că în SAG, testul cu metopiron reprezintă un procedeu potrivit pentru a indica tulburarea existentă a 21-hidroxilării. Ca urmare a acestui defect, se ajunge sub metopiron doar la o ușoară creștere a compusului tetrahidro-S în urină, dar în schimb la o creștere amplă a metaboliților, ca pregnantriolul și 17-hidroxipregnanolonul (vezi p. 97). În SAG, există un raport :

$$\frac{\text{Pregnantriol} + \text{17-OH-Pregnanolon}}{\text{17-OHCS}}$$

care, înainte de metopiron, este de 17,3, iar după metopiron este de 14,0 ; dimpotrivă, la persoanele normale, este de 0,21, respectiv 0,13.

Teste funcționale indirecte

Întrucît valoarea testelor funcționale indirecte este relativ redusă pentru diagnostic, ele vor fi discutate doar pe scurt.

Testul eozinofiliei (testul Thorn)

Se știe de multă vreme că numărul absolut al leucocitelor eozinofile din sîngele periferic prezintă o ritmicitate nictemerală, paralelă cu ritmicitatea 17-OHCS plasmatici (30) și că după stimularea CSR, respectiv după administrarea exogenă de hormoni steroizi, acest număr scade. Aceste fapte au fost utilizate de către *Thorn* și colab. (93), pentru un test funcțional al CSR, și anume : se numără eozinofilele din sîngele capilar înainte și la 4 ore după o injecție intramusculară cu 25 U.I. ACTH.

Pentru aceasta se utilizează cel mai adesea metoda preconizată de *Randolph* (91) : sîngele capilar este aspirat printr-o pipetă pentru leucocite pînă la gradația 0,5, apoi este diluat cu soluția Randolph (floxină 0,1 ; propilen-glicol 50,0 ; apă distilată 50,0), pînă la gradația 11. Se agită puternic timp de 2 minute și se toarnă într-o celulă, respectiv în două celule de tip Fuchs-Rosenthal (0,2 mm înălțime). Se așteaptă 3—5 minute și se numără eozinofilele.

Calculul este următorul :

$$\frac{\text{Eozinofilele din celulă} \times 100}{16} = \text{eozinofile/mm}^3$$

Valorile inițiale trebuie să reprezinte peste 100 eozinofile/mm^3, pentru a putea obține valori diferențiale certe. Dacă numărul eozinofilelor scade după administrarea de ACTH cu mai mult de 50%, atunci este foarte puțin probabilă o hipofuncție a CSR. Dacă diferența este mai mică de 50%, atunci insuficiența de CSR nu este în nici un caz sigură. Se recomandă, pentru o clarificare suplimentară să se utilizeze testele funcționale directe descrise mai înainte. Testul cu eozinofile atinge o certitudine superioară, dacă ACTH este perfuzat intravenos (vezi p. 107). Frecvența testelor Thorn fals-negative se situează între 6 și 10%.

Testul diurezei

Insuficiența de CSR, cu scăderea producției de cortizol și de aldosteron, duce la pierderi de ioni de sodiu și de clor prin rinichi și la tulburări ale repartizării electroliților între spațiile extracelular și intracelular. Ca urmare a acestor fenomene, se produc tulburări ale distribuției apei, și anume o scădere a filtratului glomerular și a eliminării de lichide. Clearance-ul renal a ureei este redus. Testul propus de *Robinson, Power* și *Kepler* (95), urmărește ca printr-o probă de încărcare cu apă, ca și prin calcularea clearance-ului pentru cloruri și uree, să surprindă în ansamblu tulburările menționate, în cazurile în care determinarea clearance-ului ureei și clorurilor s-a efectuat absolut corect. Prelucrarea prin calcul a datelor obținute sub forma unei valori numerice pure pare întrucîtva forțată. Testul are o specificitate relativ redusă. Alături de *Labhart* (58), noi sîntem de părere că un simplu test Volhard, ca și calculul separat al clearance-ului ureei și clorurilor sînt mai puțin obositoare pentru bolnavi și au aceeași capacitate de expresie. Este de la sine înțeles, că trebuie eliminate dinainte tulburările majore ale funcției renale, respectiv ale funcției hepatice.

Determinările de electroliți

Tulburări ale echilibrului electroliților apar în toate formele manifeste de insuficiență și de hiperfuncție CSR (sindrom Cushing, sindrom Conn). Modificările nete ale valorilor sodiului, respectiv potasiului în ser, se observă cel mai adesea numai după o perioadă relativ îndelungată de evoluție a bolii în cauză.

Insuficiența gravă a CSR (boala Addison, SAG cu spoliere clorurosodică, hipoaldosteronismul izolat) este însoțită de hiponatremie (<130 mval/l) și hiperkaliemie de intensitate variabilă (>5,6 mval/l). Întrucît eliminarea scăzută a ionilor de kaliu are drept urmare o eliminare redusă a ionilor de hidrogen, rezultă o acidoză metabolică cu scăderea rezervei alcaline (valoarea standard a bicarbonaților <22 mval/l). Din punct de vedere al diagnosticului diferențial, trebuie exclusă uneori o nefrită cu deperdiție clorurosodică. Insuficiența secundară a CSR este relativ rareori asociată cu modificări importante ale electroliților din ser.

Hiperproducția de aldosteron (sindrom Conn, hiperaldosteronismul secundar) provoacă o stare de hipokaliemie (<3,9 mval/l), cu alcaloză metabolică (valoarea standard a bicarbonaților > 28 mval/l) și cu o hipernatremie de intensitate variabilă (>148 mval/l). Modificări asemănătoare ale electroliților pot fi observate în sindromul Cushing constituit. În aceste cazuri, modificările electroliților duc la o moderare a hiperproducției de cortizol. În sindromul Cushing consecutiv unor tumori extrahipofizare producătoare de ACTH, alcaloza hipokaliemică are în mod obișnuit un grad pronunțat.

Tulburările reglării electrolitice se constată în mod mai precoce în urină și în salivă (89) decît în ser. O condiție pentru obținerea unor rezultate certe este respectarea condițiilor de bilanț hidroelectrolitic timp de cîteva zile, și anume administrarea unei alimentații cu conținut constant în ce privește sodiul și potasiul. Insuficiența CSR manifestă, în general, o concentrație crescută a sodiului urinar (> 180 mval/l/24 ore = bilanț sodic negativ), în timp ce excreția potasiului este de < 60 mval/l/24 ore, în cazurile manifeste. În salivă, raportul sodiu/potasiu este crescut (în mod normal 0,6—2,1). În sindromul Conn, situația este inversă.

Alte procedee de testare

Proba de încărcare cu insulină administrată intravenos, utilizată frecvent în trecut, poate duce la stări grave de hipoglicemie în insuficiența CSR. Întrucît valoarea acestui test este redusă în ce privește diagnosticul, ea nu ar mai trebui să fie utilizată pentru diagnosticul funcțional al CSR, ținînd seama de riscul pe care-l comportă. Același lucru este valabil și pentru testul de spoliere clorurosodică, ca și pentru proba prin inaniție.

Sinoptic al diagnosticului diferențial în bolile CSR

În încheierea capitolului, sînt prezentate metodele de dozare și testele funcționale descrise sub forma unui tabel sinoptic. Datorită acestuia este înlesnită găsirea metodelor celor mai importante și mai utile pentru diagnosticul diferitelor afecțiuni ale glandelor CSR.

TABELUL XVI

Tabel sinoptic, privind diferitele determinări de steroizi, în cele mai importante boli ale CSR. Determinările cele mai indicate pentru fiecare caz au fost scoase în evidență prin hașurare

	Insuficiență CSR		SAG congenital			Tumoare virilizantă (Fără Cushing)	Hirsutism idiopatic	Sindrom Cushing				Hiperaldosteronism	
	Primară	Secund.	Necomplicat	Sindrom de spoliere NaCl	Carență de 3β-ol dehidr.			Hiperplazie	Adenom	Carcinom	Tumoare extra-hipofiz.	Primar	Secundar
Urină 17-OHCS	**n – ↓↓**	**↓ – ↓↓**	**(↓) – ↓**	**↓**	**↓↓**	**n – (↑)**	**n – (↑)**	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑↑**	**n**	**n**
17-CGS	n – ↓	↓				n	n	↑	↑	↑ – ↑↑	↑ – ↑↑	n	n
17-CS	n – ↓	(↓) – ↓↓	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑↑**	**n – ↑**	**n – (↑)**	**n – (↓)**	**↑ ↑↑**	**↑**	n	n
Cortizol	↓ – ↓↓	↓ – ↓↓	↓	↓	↓↓	n	n	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑↑**	**↑↑**	n	n
Aldosteron	**↓ – ↓↓**	**n – ↓**	n	**↓ – (↓)**	↓↓	n	n	n	n	n	**n**	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**
Încărcare cu NaCl												**∅**	**+**
Δ⁵-Steroizi (DHA etc.)	↓	↓	**↑ – ↑↑**	**↑ – ↑↑**	**↑↑**	**↑ – ↑↑**	n – (↑)	**n – ↑**	n	**↑↑**	n – ↑	n	n
Pregnantriol			**↑**	**↑**	**↓**	↑ ↑↑	n	n – (↑)	n	↑		n	n
Tetrahidro-S			(↑) – ↑	(↑) – ↑	↓	**↑**	n	n – ↑	n	**↑↑**	n – ↑	n	n
Test de supresie steroidică			**+**	**+**		**∅**	**+**	**+**	**∅ – (+)**	**∅**	**∅**	+	+
Test cu metopiron	∅	**∅ – (+)**	(+)	∅ – (+)	∅	∅	+	**++**	**∅ – (+)**	**∅**	**∅**	+	+
Testosteron			↑	↑		↑	**(↑) ↑**	n	n	n – ↑	n	n	n
17-OHCS în plasmă. Sub ACTH	**↓ – ↓↓ ∅**	**↓ – ↓↓ (+) – +**	**↓ ∅ – (+)**	**↓ ∅**	**↓↓ ∅**	**n – (↑) ∅**	n +	**n – ↑↑ ++**	**n – ↑↑ ∅ – (+)**	**↑ – ↑↑ ∅**	**↑ ++**	n +	n +

n = în limitele normalului; (↑) = ușor crescut; ↑ = crescut; ↑↑ = mult crescut; (↓) = ușor crescut; ↓ = scăzut; ↓↓ = mult scăzut; ∅ = nici o reacție; (+) = reacție slabă; + = reacție netă; ++ = reacție intensă.

Au fost subliniate cu precădere testele care prezintă o importanță deosebită pentru diagnosticul fiecărui tablou patologic (tabelul XVI).

Bibliografie

1. *Ahrens, D.:* Studien über die Steroid- und Gonadotropinausscheidung beim „idiopathischen“ Hirsutismus. Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 12 (1961/62), 15.
2. *Akinci, T., M. Apostolakis, T. Tamm:* The effect of the 11 β-hydroxylase blocking substance, SU 4885, on the urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids, and of melanocyte stimulating hormone-like activity, Acta endocr. (Kbh.) 39 (1962), 253.

3. *Appleby, J. I., G. Gibson, J. K. Norymberski, R. D. Stubbs :* The use of sodium borohydride in the determination of 17-hydroxylated corticosteroids. Biochem, 57 (1954), 2.
4. *Axelrod, C. R., J. W. Goldzieher :* The metabolism of 17 α-hydroxyprogesterone and its relation to congenital adrenal hyperplasia. J. clin. Endocr., 20 (1960), 238.
5. *Ayres, P. J., J. Barlow, O. Garrod, A. E. Kellie, S.A.S. Tait, J. F. Tait, G. Walker :* The metabolism of (16-^{3}H)-aldosterone în man. În : Aldosterone, sub red. lui Muller, A. F., C. M. O'Connor. Churchill. London 1958.
6. *Bartter, F. C., F. Albright, A. P. Forbes, A. Leaf, E. Dempsey, E. Caroll :* The effects od adrenocorticotrophic hormone and cortisone in adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia. J. clin. Invest. 30 (1951), 237.
7. *Bartter, F. C., P. Pronove, J. R. Gill, R. C. Mac-Cardle :* Amer. J. Med. 33 (1962), 811 ; cit. după *Bryan.*
8. *Bayliss, R. I. S., A. W. Steinbeck :* The adrenal response to corticotrophin. Brit. med. J., 1954/I, 486.
9. *Bierich, J. R. :* Das adrenogenitale Syndrom im Kindesalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 9 (1958), 510.
10. *Bliss, E. L., D. H. Nelson, L. T. Samuels :* Effects of intravenous ACTH on blood levels of 17-hydroxycorticosteroids and circulating leucocytes. J. clin. Endocr. 14 (1954) 423.
11. *Bongiovanni, A. M. :* The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase. J. clin. Invest. 41 (1962), 2086.
12. *Bongiovanni, A. M., W. R. Eberlein :* Critical analysis of methods for measurement of pregnane-3 α, 17 α, 20 α-triol in human urine. Analyt. Chem 30 (1958), 388.
13. *Bongiovanni, A. M., W. R. Eberlein :* Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 21 (1958), 661.
14. *Bongiovanni, A. M., W. R. Eberlein, J. D. Smith, A. J. McPaddern :* The urinary excretion of three C 21-methyl corticosteroids in the adrenogenital syndrome. J. clin. Endocr. 19 (1959), 1608.
15. *Borth, R., A. Linder, A. Riondel :* Urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex, body weight and height. Acta endocr. (Kbh.) 25 (1957), 33.
16. *Bryan, G. T., B. Kliman, J. R. Gill, F. C. Bartter :* Effect of human renin on aldosterone secretion rate in normal man and in patients with the syndrome of hyperaldosteronism, juxtaglomerular hyperplasia and normal blood pressure, J. clin. Endocr. 24 (1964), 729.
17. *Calvin, H. I., S. Lieberman :* Evidence that steroid sulfates serve as biosynthetic intermediates. Biochemistry 3 (1964), 259.
18. *Cleverland, W. W., Nikezic, C. J. Migeon :* Response to an 11 β-hydroxylase inhibitor (SU 4885) in males with adrenal hyperplasia and in their parents. J. clin. Endocr. 22 (1962), 281.
19. *Conn, J. W., E. S. Conn :* Primary aldosteronism versus hypertensive disease with secondary aldosteronism. Recent progr. Hormone Res. 17 (1961), 389.
20. *Cost, W. S., J. J. M. Vegter :* Quantitative estimation of adrenocortical hormones and their α-ketolic metabolites in urina. I. Method and normal value. Acta endocr. (Kbh.) 41 (1962), 571.
21. *Cost, W. S. :* II. Pathological adrenocortical hyperfunction. Acta endocr. (Kbh.) 42 (1963), 39.
22. *Cox, R. I.* — The separation and quantitative estimation of pregnane-3α, 17α, 20 α-triol, pregnane-3 α, 17 α, 20 α-triol-11-one, and other urinary acetaldehydogenic steroids. J. biol. Chem. 234 (1959), 1693.

Medulosuprarenala

de J. TAMM, Hamburg

Observații preliminare

Medulosuprarenala (MSR) secretă doi hormoni : adrenalina și noradrenalina. Adrenalina este derivatul obținut prin N-metilarea noradrenalinei, după cum se vede din schema simplificată a biosintezei, prezentată în figura 36. Evident, transformarea noradrenalinei în adrenalină, prin N-metilare, nu poate avea loc decît în anumite celule ale medulosuprarenalei [vezi bibliografie la *Kopin* (11)]. În afară de medulosuprarenală, noradrenalina mai este secretată ca mediator chimic și de toate terminațiile nervilor simpatici. Medulosuprarenala capătă capacitatea de a sintetiza adrenalină abia în stare matură. În medulosuprarenala embrionului nu există decît noradrenalină (9). Medulosuprarenala poate depozita pînă la un anumit grad hormonii produși. Eliberarea hormonilor

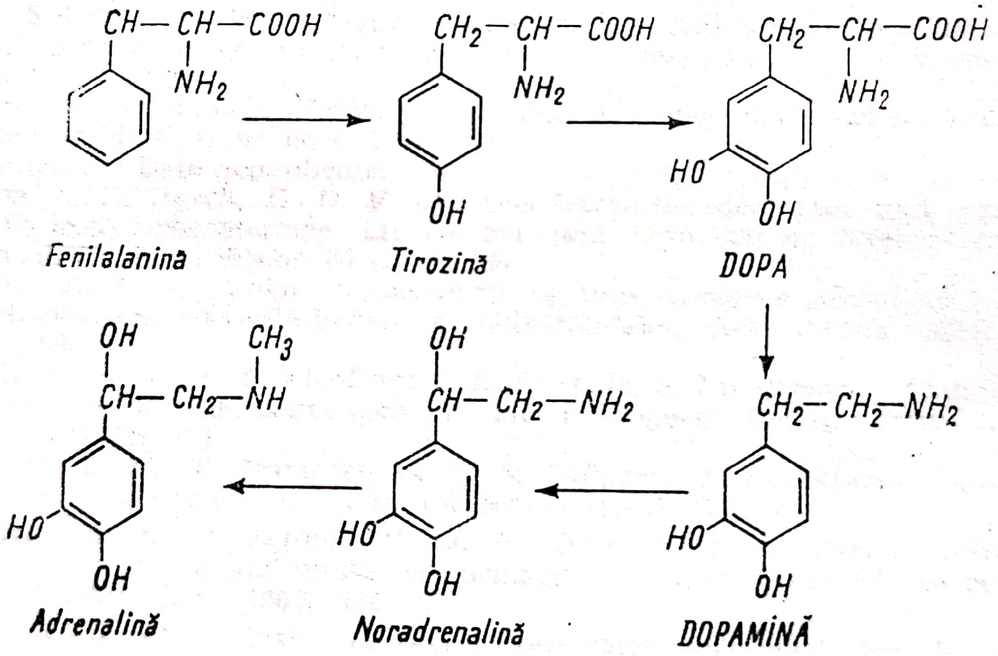


Fig. 36. — Biosinteza hormonilor medulosuprarenali.

are loc în urma excitaţiilor nervoase venite prin nervul splanchnic. Nu se cunoaşte un mecanism de comandă umoral, de felul celor existente la alte glande endocrine. În mod normal, amestecul de hormoni ai MSR conţine 75% adrenalină şi 25% noradrenalină (13). În tumorile cromafine, cantitatea activă înmagazinată poate atinge valori considerabile. *Von Euler* (3) dă ca valori maxime cifrele de 8,4 mg de noradrenalină şi 2,3 mg de adrenalină pe gram de tumoare.

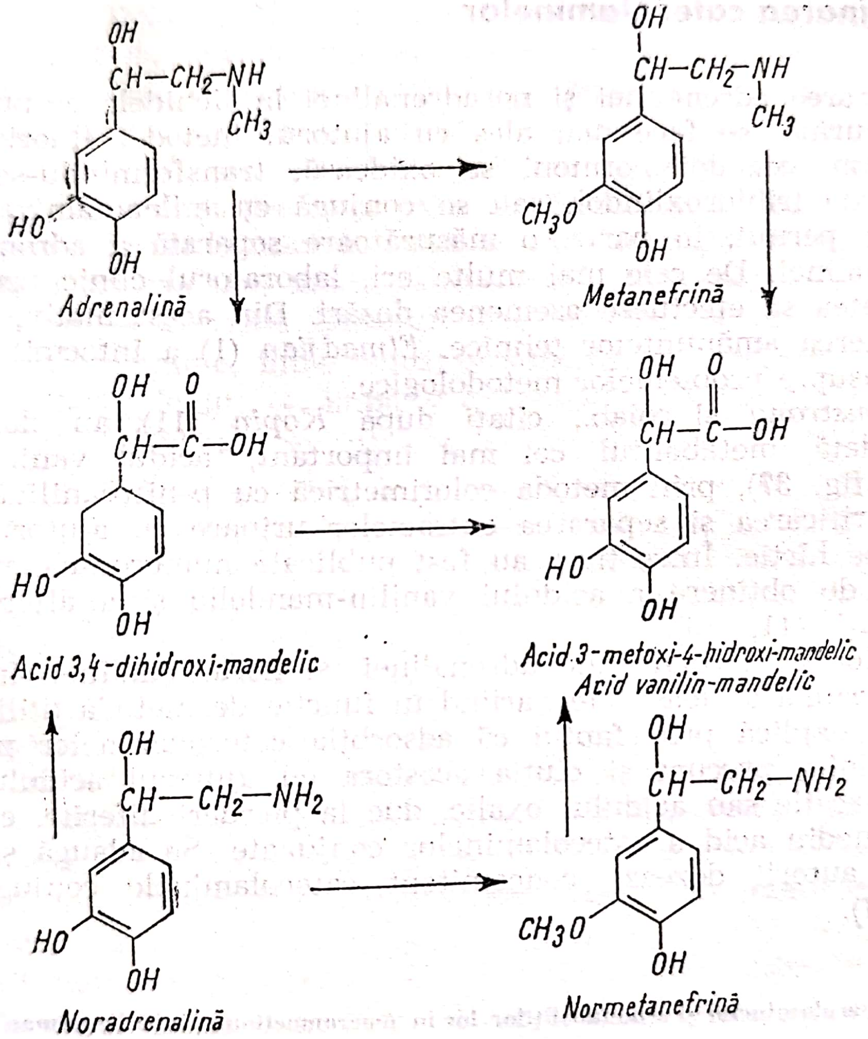

Adrenalină
Metanefrină
Acid 3,4-dihidroxi-mandelic
Acid 3-metoxi-4-hidroxi-mandelic
Acid vanilin-mandelic
Noradrenalină
Normetanefrină

Fig. 37. — Metabolismul hormonilor medulosuprarenali.

Adrenalina şi noradrenalina eliberate în sînge sînt inactivate rapid. În urină ajunge numai aproximativ 3%. Teoretic, inactivarea poate avea loc în toate ţesuturile. Ficatul joacă un rol esenţial în procesul de inactivare. Noradrenalina produsă ca mediator chimic la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici este inactivată în cea mai mare parte imediat la sediul acţiunii. Produsele metabolice cele mai importante ale ambelor catecolamine sînt prezentate în figura 37. Din punct de vedere cantitativ, pe primul plan este 3—0—metilarea, datorită căreia apar ca metaboliţi : metanefrina, normetanefrina şi acidul vanilin-mandelic [vezi bibliografie la *Holtz* (9), *Kopin* (11) şi *Weiner* (15)]. Aceste substanţe formează aproximativ 80% din metaboliţi, astfel încît în ultimii ani li s-a acordat o atenţie mai mare în diagnosticul feocromocitomului.

Determinarea catecolaminelor

Dozarea adrenalinei şi noradrenalinei în lichidele corpului, îndeosebi în urină, se face mai ales cu ajutorul metodei fluorimetrice. În acest scop, cei doi hormoni se oxidează, transformîndu-se astfel în derivaţi de trihidroxiindol, sau se conjugă cu etilendiamina. Metodele publicate permit, în parte, o măsurătoare separată a adrenalinei şi a noradrenalinei. De cele mai multe ori, laboratorul clinic uzual nu are posibilitatea să efectueze asemenea dozări. Din acest motiv, se renunţă la descrierea amănuntelor tehnice. *Elmadjian* (1) a întocmit un referat general asupra problemelor metodologice.

Armstrong şi colab., citaţi după *Kopin* (11), au dozat pentru prima dată metabolitul cel mai important, acidul vanilin-mandelic (vezi şi fig. 37), prin metoda colorimetrică cu p-nitroanilină diazotată, după purificarea şi separarea extractelor urinare cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie. Între timp au fost publicate numeroasele variante ale metodei de obţinere a acidului vanilin-mandelic şi a altor metaboliţi oximetilaţi (11, 13).

Valorile normale ale adrenalinei şi noradrenalinei în urină nu sînt totdeauna aceleaşi, ele variind în funcţie de metoda utilizată. Acest lucru se explică prin faptul că adsorbţia catecolaminelor pe hidroxid de aluminiu, precum şi eluţia acestora cu ajutorul acidului sulfuric, acidului acetic sau acidului oxalic, duc la pierderi diferite, ca şi hidroliza în mediu acid a catecolaminelor conjugate. Se adaugă şi faptul că nu toţi autorii dozează concomitent catecolaminele conjugate (tabelul XVII).

TABELUL XVII

Excreţia catecolaminelor şi a metaboliţilor lor în feocromocitom (după **Engelman** şi **Sjoerdsma**)

	Na + µg/zi	A+ µg/zi	NMN +MN mg/zi	AVM mg/zi
Feocromocitom (6)	72—3140	0—1800	6—122	15,6—600
Limita superioară a normalului	80	20	1,3	6,0

NA+ = noradrenalină neconjugată ; A+ = adrenalină neconjugată ;
NMN + MN = normetanefrină şi metanefrină ; AVM = acid vanilin mandelic.

Frahm și colab. (6) au modificat metoda lui *Weil-Malherbe* și *Bone* (14), în sensul că formarea de derivați cu etilendiamină are loc direct pe benzile cromatografice, ceea ce face posibilă separarea precisă a altor metaboliți, precum și dozarea semicantitativă. Deoarece chiar în mod normal eliberarea de catecolamine prezintă variații destul de mari, nu se poate da decît o concentrație limită, care trebuie considerată ca valoare superioară a normalului, obținută pe un lot numeros de persoane normale. După *Frahm* (5) această valoare normală superioară este de 20 µg/24 de ore, pentru adrenalină, și de 200 µg/24 de ore, pentru noradrenalină. *Schümann* (13), ca și *Engelman* și *Sjoerdsma* (2) (fig. 36), dau valori inferioare acestora. O creștere pasageră moderată, în special a eliberării de noradrenalină, nu constituie nicidecum un indiciu doveditor pentru prezența unui feocromocitom. Acest diagnostic are multe șanse de confirmare în cazul în care excreția de catecolamine depășește de 4 ori sau mai mult, valorile normale. Nesiguranța relativă a diagnosticului — datorată faptului că există un joc relativ mare în excreția de catecolamine, între valoarea superioară a normalului și cea inferioară a patologicului — impune ca bolnavii să fie supuși controlului în condiții speciale. Se înțelege de la sine că ei trebuie să se afle în stare de repaus absolut și că nu trebuie să li se administreze nici un fel de medicamente, care să influențeze sub o formă oarecare depozitarea, eliberarea sau metabolizarea catecolaminelor. Dintre aceste medicamente fac parte îndeosebi : rezerpina, metil-DOPA, guanetidina, bromura de bretilium, iproniazida etc.

Diagnosticul biochimic al feocromocitomului capătă neîndoielnic o mai mare siguranță, dacă se dozează concomitent și metaboliții O-metilați ai catecolaminelor, eliminați în urină. Datele normale și patologice se pot lua din tabelul XVII. Concordanța dintre concentrațiile urinare de acid vanilin-mandelic și metanefrină, precum și de normetanefrină, obținute de diferiți autori, este vizibil mai mare decît concordanța între valorile eliminărilor de catecolamine. Au fost descrise cazuri confirmate de feocromocitom, în care s-a constatat o excreție crescută de acid vanilin-mandelic, însoțită de o excreție normală a noradrenalinei și a adrenalinei ; pe de altă parte, au fost descrise și cazuri în care situația era inversă (4, 13). În cazurile de criză acută, excreția de noradrenalină și adrenalină crește cel mai adesea înainte de creșterea eliminării de cataboliți O-metilați, deoarece metabolismul catecolaminelor are loc cu o anumită întîrziere. În tabelul XVIII pe lîngă feocromocitom sînt menționate și alte boli despre care se știe că sînt însoțite de o creștere, respectiv de o reducere a adrenalinei și a noradrenalinei sau a produșilor lor intermediari.

TABELUL XVIII
(după *Kopin*)

Tabloul clinic	Producția	Sensibilitatea
Feocromocitom	↑ D,NA, A	↓
Neuroblastom, ganglioneuroblastom	↑ D, NA	—
Melanom	↑ DOPA, D	—
Parkinsonism	↓ D	—
Hipertonie esențială	(↑ ?) NA	↑
Hipotonie ortostatică	↓ NA	—
Boala Addison	↓ A	—
Hipertiroidie	—	↑

DOPA = dihidroxifenilalanină; D = dopamină.
NA = noradrenalină; A = adrenalină ↑ = crescută ↓ = scăzută.

Teste funcționale indirecte

În cursul explorărilor pentru diagnosticul feocromocitomului, testele funcționale clinice indirecte joacă și în prezent un rol important (10), deoarece, în cazul în care rezultatul dozării catecolaminelor în urină nu este foarte sigur, aceste teste pot contribui la confirmarea sau infirmarea diagnosticului unei tumori cromafine. Din această cauză, ele trebuie utilizate în toate cazurile suspecte de hipertonie paroxistică sau persistentă; condiția este ca bolnavii să nu sufere de o afecțiune circulatorie sau renală importantă și să fie ținuți în stare de repaus — fără nici o medicație — timp de cel puțin 24 de ore înainte. Noi deosebim așa-numitele teste de provocare a hipertensiunii și testele hipotensoare.

Testele de provocare a hipertensiunii

Aceste procedee, care provoacă o creștere acută a tensiunii arteriale, trebuie utilizate numai atunci cînd valorile sistolice inițiale nu depășesc 160 mm Hg. Trebuie să existe la îndemînă o seringă cu 5 mg de regitină, pentru a se putea întrerupe imediat o criză de hipertensiune periculoasă.

Cold-pressure-Test (8) *

După un repaus în clinostatism de 30—60 de minute, în cursul căruia tensiunea arterială rămîne constantă, se cufundă o mînă a pacientului în apă cu ghiață, timp de aproximativ 1 minut. La persoanele sănătoase și la persoanele cu hipertonie esențială, tensiunea sistolică crește cu 10—20 mm Hg. De cele mai multe ori, în prezența unui feocromocitom, această creștere nu se produce, deoarece sensibilitatea la adrenalină și noradrenalină este redusă. Deși este destul de puțin specific, acest test servește ca bază de comparație pentru alte procedee de provocare a hipertensiunii.

---

* Proba tensională la rece (N.T.).

Testul cu histamină (12)

Condițiile pentru aplicarea testului sînt aceleași ca mai sus. Injectarea intravenoasă rapidă a 0,05 mg histamină (în cazuri critice 0,025 mg), duce la eliminarea de catecolamine, care — în prezența unui feocromocitom — provoacă o creștere considerabilă a tensiunii arteriale, timp de 6—10 minute. Această creștere are loc rapid, uneori după o scurtă scădere inițială a tensiunii (fig. 38). În prezența unui feocromocitom, creșterea tensiunii este însoțită de toate simptomele unei eliminări crescute de adrenalină. Dacă tensiunea atinge valori maxime, trebuie să se injecteze imediat 5 mg de regitină (vezi fig. 38). Creșterile de durată mai mare ale tensiunii, precum și modificări neînsemnate ale tensiunii, sînt considerate ca rezultate negative. În 5% din teste pot să apară rezultate eronate, într-o direcție sau alta.

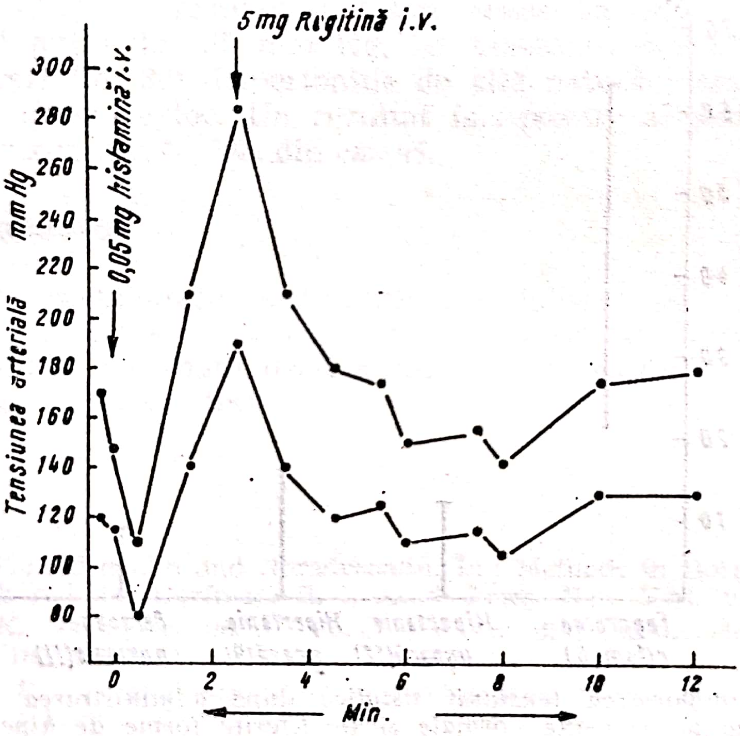


Fig. 38. — Efectul histaminei și regitinei asupra tensiunii arteriale, într-un caz de feocromocitom (după *Gifford* și colab.).

Testul cu tiramină (2)

Condițiile de repaus sînt aceleași ca în testul anterior. În prezența unui feocromocitom, administrarea rapidă, intravenoasă a 500—1000 µg tiramină bazică*, provoacă o creștere de cel puțin 20 mm Hg a tensiunii sistolice. Dacă creșterea tensiunii este inferioară acestor valori, ea infirmă prezența unui feocromocitom. Excepție fac numai cazurile de tumori rar întîlnite ale MSR, care secretă exclusiv adrenalină (2). În figura 39 sînt înfățișate rezultate ale testelor, în cazuri de feocromocitom și în alte forme de hipertonie arterială, precum și la oameni sănătoși. Testul cu tiramină pare să fie mai puțin incomod pentru bolnav și pare să provoace mai rar crize de tensiune, comparativ cu testul la histamină. După administrarea tiraminei, durata creșterii tensiunii arteriale durează aproximativ 8 minute.

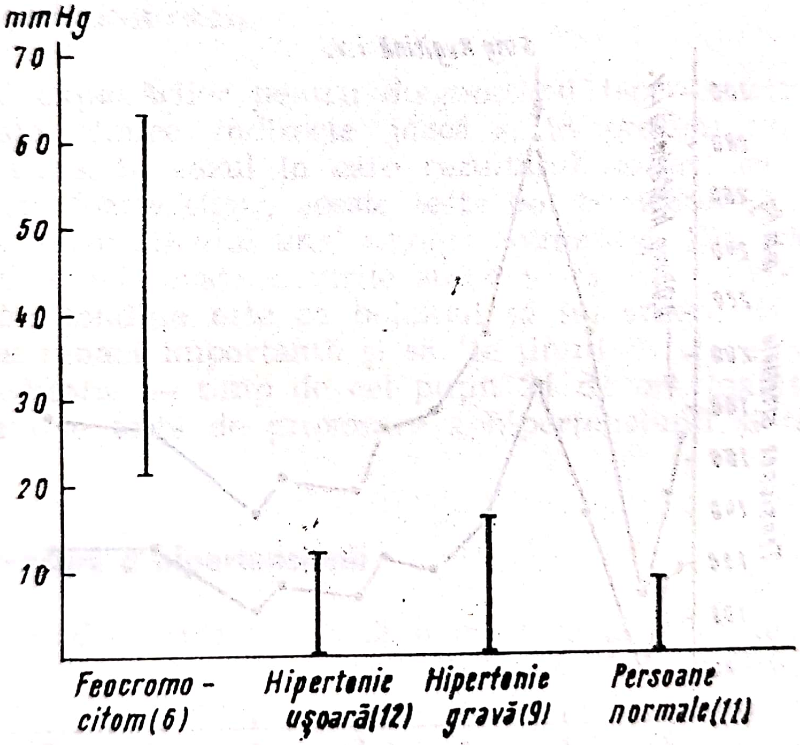


Fig. 39. — Comportarea tensiunii sistolice după administrarea intravenoasă a 100 µg tiramină la persoane normale și în diferite forme de hipertonie arterială (după *Engelman* și *Sjoerdsma*).

Dacă este posibil, în cursul unui test de provocare, se recomandă urmărirea catecolaminelor, deoarece ele cresc net în prezența unui feocromocitom. Dozările de noradrenalină și adrenalină în plasmă (normal noradrenalina sub 0,45 µg/100 ml, iar adrenalina 0—0,04 µg/100 ml) (14), efectuate la cîteva minute după injectarea histaminei sau tiraminei, arată îndeosebi în prezența unui feocromocitom, o creștere bruscă a acestor substanțe.

---

* Soluția trebuie preparată **extemporaneu**, deoarece nu există încă în comerț un preparat injectabil (2).

Testele hipotensoare

Testul cu regitină (7)

Acțiunea hipotensivă a adrenoliticelor se manifestă deosebit de clar în prezența unui feocromocitom cu hipertensiune permanentă, în opoziție cu alte forme de hipertonie. În stare de repaus, valorile tensiunii sistolice trebuie să atingă peste 170 mm Hg, pentru a nu se ajunge la o scădere a tensiunii cu caracter de colaps. În orice caz, trebuie să existe la îndemînă o seringă cu noradrenalină.

După 30 de minute de repaus și controale repetate ale tensiunii arteriale, se administrează rapid 5 mg regitină intravenos. În prezența unui feocromocitom, tensiunea sistolică scade în interval de cîteva minute cu cel puțin 30—35 mm Hg, iar tensiunea diastolică, cu peste 25 mm Hg (vezi fig. 38). Hipertoniile de altă natură reacționează mult mai slab, sau chiar de loc. Un rezultat fals-pozitiv al testului este de așteptat în aproximativ 4—5% din cazuri.

Testul cu benzodioxan

Utilizarea preparatului adrenolitic benzodioxan este însoțită frecvent de efecte secundare. Deoarece specificitatea diagnostică a acestui test nu este mult mai mare decît a testului cu regitină, se recomandă să se renunțe la acest test.

Bibliografie

1. *Elmadjian, F.*: Adrenalin and Noradrenalin. În : Methods in Hormone Research, vol. I, sub red. lui Dorfman, R. I. Acad. Press. New York u. London 1962.
2. *Engelman, K., A. Sjoerdsma*: A new test for pheochromozytoma. J. Amer. med. Ass. 189 (1964), 81.
3. *v. Euler, U. S.*: Adrenal medullary and other chromaffine cell tumours. Ciba Found. Coll. Endocr. Churchill, London, 12 (1958), 268.
4. *Forsham, P. H.*: The adrenal medulla. În : Textbook of Endocrinology, sub red. lui Williams, H. Saunders, Philadelphia u. London 1962.
5. *Frahm, M.*: Die chemische Diagnostik des Phäochromozytoms. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 2195.
6. *Frahm, M., A. Berg, W. Gottesleben, K. Soehringk.*: Zur Diagnose des Phäochromozytoms. Münch. med. Vschr. 106 (1964), 207.
7. *Gifford, R. W., G. M. Roth, W. F. Kvale*: Evaluation of a new adrenolytic drug (regitin) as test for pheochromocytoma. J. Amer. med. Ass. 149 (1952), 1628.

Testiculul

de J. TAMM, Hamburg

Introducere

Sinteza şi metabolismul hormonilor testiculari

Testosteronul — produsul major de secreţie al gonadelor masculine — a fost izolat pentru prima oară, în 1935, din testiculul de taur, de către *Laqueur* şi colab. (27). În 1952, *Goldzieher* şi *Roberts* (48) au reuşit să extragă estrogeni din testiculul uman. De atunci, cunoştinţele noastre asupra sintezei normale şi patologice a hormonilor testiculari au progresat considerabil, mai ales în ultimii 3—4 ani, datorită, punerii la punct a unor noi metode de determinare.

În fig. 40 sînt redate căile de biosinteză care duc la formarea testosteronului în testicul. Comparînd această schemă cu biosinteza hormonilor corticosuprarenali (CSR) (vezi p. 73), se pot constata asemănări importante ale diferiţilor metaboliţi intermediari şi ale succesiunii lor în cursul procesului. În principiu, cele două organe au acelaşi conţinut enzimatic pentru convertirea precursorilor în produse finale, diferenţele fiind numai de ordin cantitativ, cum ar fi activitatea crescută în testicul a C 17-20-desmolazei. Această enzimă cliveaza lanţul lateral, formînd aproape exclusiv C 19-steroizi din precursorii C 21 (17-hidroxiprogesteron şi 17-hidroxipregnenolon). Pe de altă parte, în testiculul normal nu are practic loc hidroxilarea precursorilor C 21 la nivelul C 21 şi C 11, reacţie caracteristică corticosuprarenalei. O altă deosebire substanţială dintre cele două glande constă în faptul că biosinteza hormonilor steroizi testiculari este dependentă de stimularea prin gonadotropine, în timp ce hormonii CSR sînt stimulaţi numai de ACTH. În stimularea experimentală a biosintezei steroizilor testiculari prin HCG (hormon gonadotrop corionic) sau ICSH (hormon stimulant al celulelor interstiţiale), timpul de latenţă între injectare şi creşterea efectivă a testosteronului este relativ crescut în comparaţie cu CSR (36). De asemenea, spre deosebire de stimularea prin ACTH, activitatea plasmatică a gonadotropinelor, după administrarea lor exogenă, poate fi pusă în evidență după multe ore (7). Astfel, gonadotropinele realizează cu testiculele un ciclu de reglare cu activitate relativ lentă.

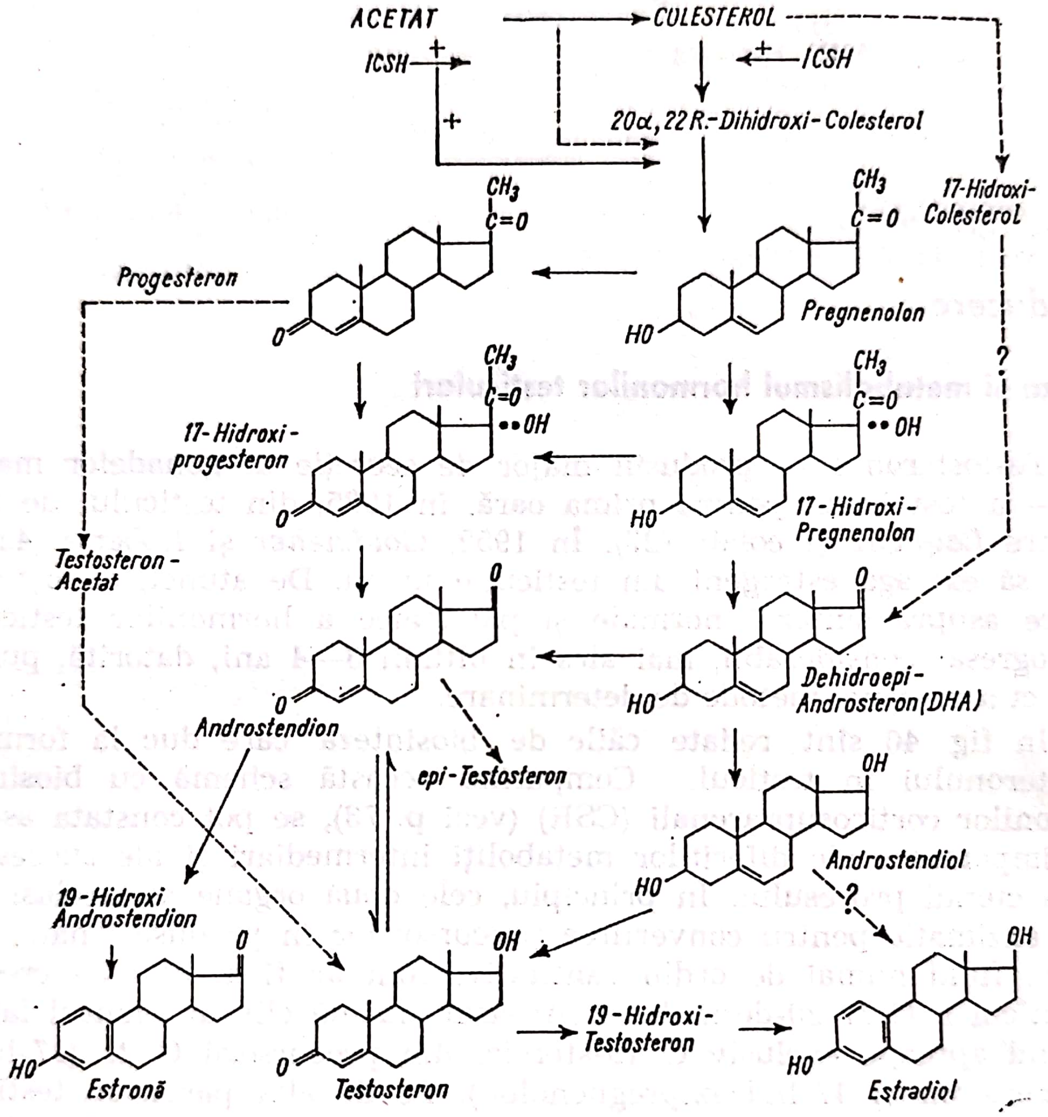

ACETAT
COLESTEROL
ICSH
+
20α,22R-Dihidroxi-Colesterol
17-Hidroxi-Colesterol
CH_3
C=0
Progesteron
Pregnenolon
0
HO
OH
17-Hidroxi-progesteron
17-Hidroxi-Pregnenolon
?
Testosteron-Acetat
Androstendion
Dehidroepi-Androsteron (DHA)
epi-Testosteron
Androstendiol
19-Hidroxi Androstendion
Estronă
Testosteron
19-Hidroxi-Testosteron
Estradiol

Fig. 40. — ***Biosinteza hormonilor testiculari.***

Conform cercetărilor fundamentale ale lui *Greep* și colab., citat după *Eik-Nes* (36), se consideră, în general că, ICSH (vezi și p. 25) stimulează formarea de testosteron și de estrogeni în celulele Leydig, în timp ce FSH (hormon foliculostimulant) ar controla în special spermiogeneza. Experiențe mai recente, efectuate pe gonade izolate cu preparate gonadotropinice foarte purificate, au demonstrat însă că efectele acestor hormoni se suprapun în parte, astfel încît activitățile ICSH și FSH nu pot fi complet separate [vezi bibliografia la *Apostolakis* și *Voigt* (7)], și că pentru o spermiogeneză normală este necesară și intervenția testosteronului (vezi și p. 146). Conform datelor experimentale existente, participarea ICSH la biosinteza testosteronului poate fi imaginată astfel : ICSH (asemănător cu coriogonadotropina HCG) determină o convertire accelerată a colesterolului în pregnenolon. Aceasta are loc prin stimularea hidroxilării C 20—22 a colesterolului și prin clivarea consecutivă a lanțului lateral C 20—27, care se acumulează sub formă de acid izocapronic (36, 42, 57, 68, 125). Probabil că ICSH stimulează neoformarea enzimelor participante în aceste reacții. Acumularea de colesterol, pregnenolon și cofactor DPN (NAD) întîrzie convertirea colesterolului (125). După rezultatele diverșilor cercetători se poate presupune că colesterolul nu este precursorul obligatoriu al pregnenolonului sau că numai o parte a stocului de colesterol existent în testicul ia parte la biosinteza steroizilor sub acțiunea ICSH (35, 54, 55, 90). Experimental, pot fi stimulate prin gonadotropine și o serie de produse de sinteză tardive (50, 52). În parte, acestea pot fi observate și adăugînd ca substrat numai pregnenolon (52). Țesutul testicular al bărbaților care au fost supuși unui tratament îndelungat cu estrogeni își pierde capacitatea de reducere a androstendionului în testosteron (116). Această proprietate poate fi recuperată prin administrare de HCG, timp de cîteva zile.

Importanța considerabilă a pregnenolonului și a progesteronului (vezi fig. 40) ca substanțe-cheie în biosinteza testosteronului în testiculul uman și animal este confirmată prin numeroase experiențe (38, 69, 94, 108 ; 114, 115). De la progesteron, calea metabolică duce, prin produsul intermediar 17-hidroxilat, la androstendion, acesta constituind un fel de placă turnantă a biogenezei steroizilor, putînd fi pus în evidență în sîngele venei testiculare (131). O parte din produsele intermediare Δ^5—3 β-ol sînt, de asemenea, convertite în androstendion (37, 56, 69, 94), trecînd întîi în DHA (dehidroepiandrostendion), care poate fi, de asemenea, detectat în vena testiculară (67). O altă etapă, nu fără importanță, constă în transformarea directă a DHA în testosteron, trecînd prin androstendiol (53, 103). Alegerea uneia din aceste căi de biosinteză depinde de concentrația substratului respectiv. Astfel, rata de convertire DHA → androstendiol → testosteron crește de 5 ori în cazul acumulării androstendionului. *Kase* și colab., citați după *Dorfman* și colab. (33), au constatat că ovarul uman transformă direct o parte din progesteron în testosteron. Singura etapă intermediară ar putea fi testosteron-acetatul — un fel de precursor metabolic „activat" al testosteronului. În ceea ce privește testiculul uman, intervenția acestui lanț metabolic rămîne încă de domeniul ipotezei. În testiculul de cîine reacția nu joacă nici un rol (38). Interesantă este constatarea că DHA-sulfatul este convertit de către testicul în testosteron și androstendion, fără să apară cantități decelabile de estrogeni sau de DHA liber (1). S-a pus în evidență existența unei steroidsulfataze în testiculul și ovarul uman (23). Trebuie să se cerceteze dacă DHA-sulfatul poate fi sintetizat în testicul din precursori ester-sulfat, așa cum se întîmplă în corticosuprarenală, sau dacă DHA-sulfatul, abundent în sînge, poate fi direct valorificat.

17-α-hidroxi- sau epitestosteronul — izomer inactiv din punctul de vedere biologic al testosteronului — este eliminat în urina umană în cantități decelabile (21, 78, 138). În anumite condiții, eliminarea decurge paralel cu cea a testosteronului (vezi p. 153), astfel încît trebuie să se presupună că el nu reprezintă numai un produs metabolic periferic, ci că, în parte este eliberat și de către testicul. Pînă în prezent, epitestosteronul a putut fi pus în evidență numai în testiculul de taur (95).

Alături de testosteron, testiculele sintetizează și eliberează estrogeni, în special estradiol și estronă. Aceste substanțe au fost izolate din testiculul uman (48), și au fost sintetizate *in vitro* din acetat marcat radioactiv, din care a apărut întotdeauna, testosteron marcat (pentru etapele de biosinteză, vezi fig. 40) (10). Eliminarea de hormoni estrogeni la bărbat crește sub acțiunea HCG ; după orhiectomie, HCG devine ineficace (vezi și p. 157). Estrogenii pot fi puși în evidență și în ejaculat (30).

După cum se știe, testiculul parcurge, între stadiul embrionar și bătrînețe, diferite etape de activitate. Încă din perioada fetală testiculul dobîndește capacitatea de a sintetiza din progesteron anumite cantități de androstendion și testosteron (2, 15). Astfel necesarul „*make-up*“ enzimatic al organului preexistă potențial. În timpul proliferării pasagere a celulelor Leydig din al doilea pătrar al sarcinii, rata de convertire a progesteronului în testosteron este aproximativ de 7 ori mai mare decît la un făt în vîrsta de 9—11 săptămîni (16), acest proces se explică, probabil prin creșterea formării de HCG placentar. Diferențele în maturarea și activitatea enzimelor testiculare la făt reies din faptul că testiculele unui făt mic metabolizează, cu predilecție, precursorii mai primitivi, cum ar fi pregnenolonul și DHA, în timp ce testiculele unui făt mai înaintat în vîrstă pot metaboliza și 17-hidroxipregnenolonul și Δ^5-androstendiolul (11). Trebuie subliniată constatarea că țesutul testicular, indiferent de faza de evoluție fetală, prelucrează cu mult mai ușor esterii sulfați ai pregnenolonului și ai 17-hidroxipregnenolonului (11). Din momentul nașterii și pînă la instalarea pubertății, testiculul nu mai sintetizează hormoni sau, în orice caz, nu în cantități care să poată fi luate în considerație. Testosteronul poate fi pus în evidență în urină abia în momentul pubertății (vezi și p. 155). Sinteza de hormoni testiculari nu poate fi stimulată, înainte de pubertate prin administrare exogenă de gonadotropine. După pubertate, producția de testosteron crește mai mult sau mai puțin rapid, atingînd un maximum între 25 și 30 de ani (vezi p. 155). Ulterior, producția de testosteron prezintă tendința la scădere pînă în jurul vîrstei de 60 de ani.

Ca și în cazul estrogenilor, produsul de secreție principal — testosteronul — fiind sintetizat și de către CSR, diagnosticul tulburărilor funcției endocrine testiculare devine mult mai dificil (71). Deși, în mod normal, cantitățile de testosteron produse de CSR sînt mult mai mici (vezi tabelul XX) decît cele produse de testicul, ele pot atinge totuși valori considerabile ca, de exemplu, în sindromul adrenogenital (AGS) (vezi și p. 153). Merită menționat, numai în treacăt, că și ovarul uman produce cantități decelabile de testosteron (70, 81). Deoarece testosteronul poate avea și origine extragonadică, din anumiți precursori (vezi p. 141), se vorbește în general despre rata de producție a testosteronului, și nu despre rata de secreție, aceasta din urmă putîndu-se referi exclusiv la funcția unei anumite glande.

Rata de producție a testosteronului la persoane normale este redată în tabelul XIX. Între 18 și 35 de ani, producția de testosteron la bărbat este de aproximativ 4 ori mai mare decît la femeie. Datele nu se modifică prin administrarea de hormoni corticoizi, astfel încît se poate trage concluzia că cea mai mare parte a hormonului provine din gonade. Prin administrarea de HCG, rata de producție a testosteronului la bărbat crește la dublu sau triplu, în funcție de doză. La bărbații mai tineri, ea scade cu aproximativ 92% în cursul unui tratament de mai multe zile cu un derivat testosteronic în doze fiziologice (28). Restul de 8% din testosteron provine, probabil, din CSR și din periferie. Administrarea consecutivă a 1 000 U.I. HCG readuce la normal produc-

TABELUL XIX

Rata de producție a testosteronului

Sex Vîrstă (în ani)	În mg/24 de ore (dispersia biologică)	Observații	Autori
♂ (20–35)	6,9 (4,8–8,2)		*Horton* și colab. [63]
(20–35)	15,1 (13–17,2)	3 zile cîte 2000 U.I. HCG	
♂ (21–26)	7,4 (4,0–11,8)	15 mg prednison	*Korenman* și. colab. [76]
(21–26)	11,2 (9,7–15,2)	6–8 zile cîte 1000 U.I. HCG	
♀ (18–27)	1,6 (0,9–2,6)	15 mg cortizon	
(18–27)	1,6 (1,4–1,8)	5 zile FSH	*Korenman* și colab. [76]
(18–27)	2,0 (1,7–2,4)	5 zile FSH + 2000 U.I. HCG	
♀ (20–35)	2,0 (0,7–2,9)		*Horton* și colab. [63]
♂	0,21 (0,19–0,24)	Epitestosteron	*Wilson* și colab. [33]

ția de testosteron. Aceasta sugerează că echilibrul dintre secreția de gonadotropină hipofizară și nivelul testosteronului plasmatic s-ar realiza printr-un mecanism reglator de tip *feed-back* (conexiune inversă) (vezi și p. 23). Nu se poate însă exclude cu desăvîrșire o acțiune directă a derivatului testosteronic asupra biosintezei de la nivelul testiculului. La femeie, FSH uman nu determină o creștere semnificativă a formării testosteronului. O creștere redusă se observă abia după adăugarea de HCG.

La bărbat, rata de producție a epitestosteronului este de 30 de ori mai mică decît a testosteronului. Atît administrarea de HCG, cît și de ACTH determină creșterea acesteia de 1,5 ori. Reiese evident că o parte a acestui steroid își are originea în CSR (133).

Concentrația testosteronului în sîngele venei testiculare scade, după cum este de așteptat, o dată cu înaintarea în vîrstă (tabelul XX). În insuficiența secundară sau primară a celulelor Leydig aceste valori sînt foarte scăzute. Administrarea de durată relativ scurtă a HCG nu determină o normalizare completă a producției de testosteron în cazurile de panhipopituitarism. Concentrațiile de testosteron în sîngele venos suprarenal și femeilor cu hirsutism sînt de 300 de ori mai scăzute decît în vena testiculară a bărbatului (tabelul XX).

Așa cum s-a mai menționat, se știe din lucrări experimentale pe animale, precum și din testările pe oameni, că testosteronul poate avea și o origine extragonadică, formîndu-se la periferie (ficat, rinichi, mușchi) din anumiți precursori ai steroizilor și că steroizi ca DHA,

TABELUL XX

Concentrația testosteronului în sîngele venelor testiculare, ovariene și suprarenale

Sex Vîrstă (în ani)	Testosteron (μg/100 ml)	Observații	Autori
♂ 30–40	$\bar{x}$ 97 (40–160)	Normali	*Hollander* și *Hollander*[61]
♂ 40–55	$\bar{x}$ 66 (60–70)		
♂ 55–65	$\bar{x}$ 41 (10–70)		
♂ 65–80	$\bar{x}$ 23 (10–60)		
♂ 20	85,4	Normali	*Hudson* și colab.[64]
♂ 25	47,7		
♂ 16	0,1	Atrofie testiculară	
♂ 17	0,08	Atrofie testiculară	
♂ ?	$\bar{x}$ 50 (12–119)	Normal	*Dupré* și colab.[34]
♂ ?	<5	Panhipopituitarism	
♂ ?	<3	Eunucoidism	
♂ ?	27	Panhipopituitarism sub HCG	
♂ 32	3,5	Vena suprarenală, Cushing	*Hudson* și colab.[64]
♀ 19–20	$\bar{x}$ 0,33 (0,04–0,88)	Vena suprarenală (hirsutism)	*Dupré* și colab.[34]
♀ 37	8,40	Vena suprarenală (hirsutism pregnant)	
♀ 56	0,15	Vena suprarenală (carcinom mamar)	
♀ 70	15,9	Vena ovariană (tumoare virilizantă)	*Hudson* și colab.[64]
	1,9	Vena ovariană (partea neafectată)	

DHA-sulfat, androstendion ș.a. se pot transforma unul în celălalt (12, 72, 74, 75, 77, 78 a, 82, 88, 106, 111, 126, 127). În fig. 41 este reprezentat modul în care decurge în ficat interconvertirea diferiților C 19-steroizi. După cum s-a mai spus plasma periferică conține concentrații mari de DHA-sulfat, provenit în primul rînd din CSR (127). După cum reiese din fig. 41 ficatul poate transforma DHA în testosteron fie trecînd prin androstendion, fie direct, prin produsul redus Δ^5-androstendiol (72). Ficatul este capabil, ca și placenta, de a sintetiza un hormon activ din precursori metabolici. Evident însă, majoritatea acestui testosteron hepatic este conjugat în poziția C 17 cu acid glicuronic, fiind astfel inactivat. Testosteron-17-glicuronidul apărut în urină provine deci, în parte, din testosteronul plasmatic eliberat de testicul și de CSR (testosteron *„pool“* I, în fig. 41) ; pe de altă parte, el este format ca produs intermediar în ficat, fiind independent de testosteronul plasmatic (testosteron *„pool“* II, în fig. 41). Glicuronidtestosteronul eliminat în urină nu este deci metabolitul exclusiv al testosteronului plasmatic (77), ci și al DHA-sulfatului și al androstendionului, care poate fi, de asemenea, pus în evidență în sîngele periferic (45). Întrucît sîngele uman are capacitatea de a reduce testosteronul în androstendion (9, 101), se pune problema dacă o parte a acestui derivat steroid nu ia naștere nemijlocit în sîngele circulant. În mod normal, cantitatea de androstendion și DHA care este convertită în organismul masculin în testosteron-glicuronid este redusă (25). În schimb, un parametru util al producției de testosteron de către testicul și CSR la bărbat îl constituie nivelul eliminării de testosteron, atît timp cît nu se oferă periferiei concentrații crescute de DHA și androstendion. La femeie, aspectul este întrucîtva diferit. În mod normal, plasma femeii conține concentrații relativ mai mari de androstendion decît de testosteron (45). Din acest motiv, calculul ratei de producție a testosteronului de către ovar și CSR, efectuat pe baza eliminării de testosteron, dă valori mai mari cu aproximativ 40—50% (121).

Dacă metabolismul periferic al testosteronului decurge normal, așa cum este ilustrat în fig. 41, hormonul este transformat în diferiți metaboliți în următoarele proporții (5, 13, 25, 62) : aproximativ 25—33% în 17-cetosteroizii androsteron și etiocolanolon (raportul normal androsteron/etiocolanolon $\geqq$ 1) ; aproximativ 7% în androstandiol și etiocolandiol ; aproximativ 0,5—1% în testosteron-17-glicuronid ; aproximativ 0,1% în testosteron-17-sulfat. Alte 0,22% apar ca estronă și 0,13% ca estradiol (5). Aceste valori ale estrogenilor sînt cu mult mai mari decît cifrele indicate de *Breuer* (19). O explicație posibilă ar fi legată de administrarea de către acest autor a unor doze excesive, nefiziologice, de testosteron. Tot aici trebuie remarcat că estrogenii pot lua naștere din testosteron în organele periferice (132). Un fenomen încă neexplicat pînă azi îl constituie faptul că aproximativ 50% din metaboliții testosteronului nu pot fi extrași din urină prin procedeele uzuale de hidroliză (105).

Din fig. 41 reiese că și DHA și androstendionul se transformă în 17-cetosteroizii (17-CS) androsteron și etiocolanolon. Cea mai mare parte a androsteronului și etiocolanolonului eliminați în urină (aproximativ 66%) provine din DHA. De aci se poate deduce de ce variațiile în producția de testosteron, foarte importante din punct de vedere biologic, nu antrenează devieri semnificative ale eliminării androsteronului și etiocolanolonului și, mai ales, nu afectează excreția globală de 17-CS. Acest lucru poate fi lămurit printr-un exemplu cifric simplu : dacă la o femeie producția de DHA și de androstendion din ovar și din CSR este de 16 mg/zi, aproximativ 8 mg din aceștia se regăsesc în urină ca 17-CS (androsteron și etiocolanolon) (33). Din cantitatea de aproximativ 1 mg testosteron, eliberat zilnic de ovar și CSR, cam 0,3 pînă la cel mult

0,5 mg participă la această fracţiune 17-CS. Dacă producţia ovariană de testosteron creşte la 4 mg/zi, eliminarea de androsteron şi de etiocolanolon creşte la numai 1 mg, pînă la cel mult 1,5 mg/zi. O astfel de creştere a sintezei de testosteron determină la femeie hirsutism sau, uneori, virilism, fără a antrena obligatoriu şi creşterea semnificativă a excreţiei de 17-CS. Acelaşi raţionament se aplică în mod similar şi la bărbat. Astfel, determinarea 17-CS globali sau chiar dozarea lor după separare fracţionată nu pot fi de vreun ajutor nici în diagnosticul tulburărilor funcţiei testiculare, nici în cel al hirsutismului şi al virilismului la femeie (vezi şi p. 147). Un progres remarcabil în acest domeniu l-au adus metodele de evaluare a testosteronului direct în plasma şi în urină (vezi p. 151).

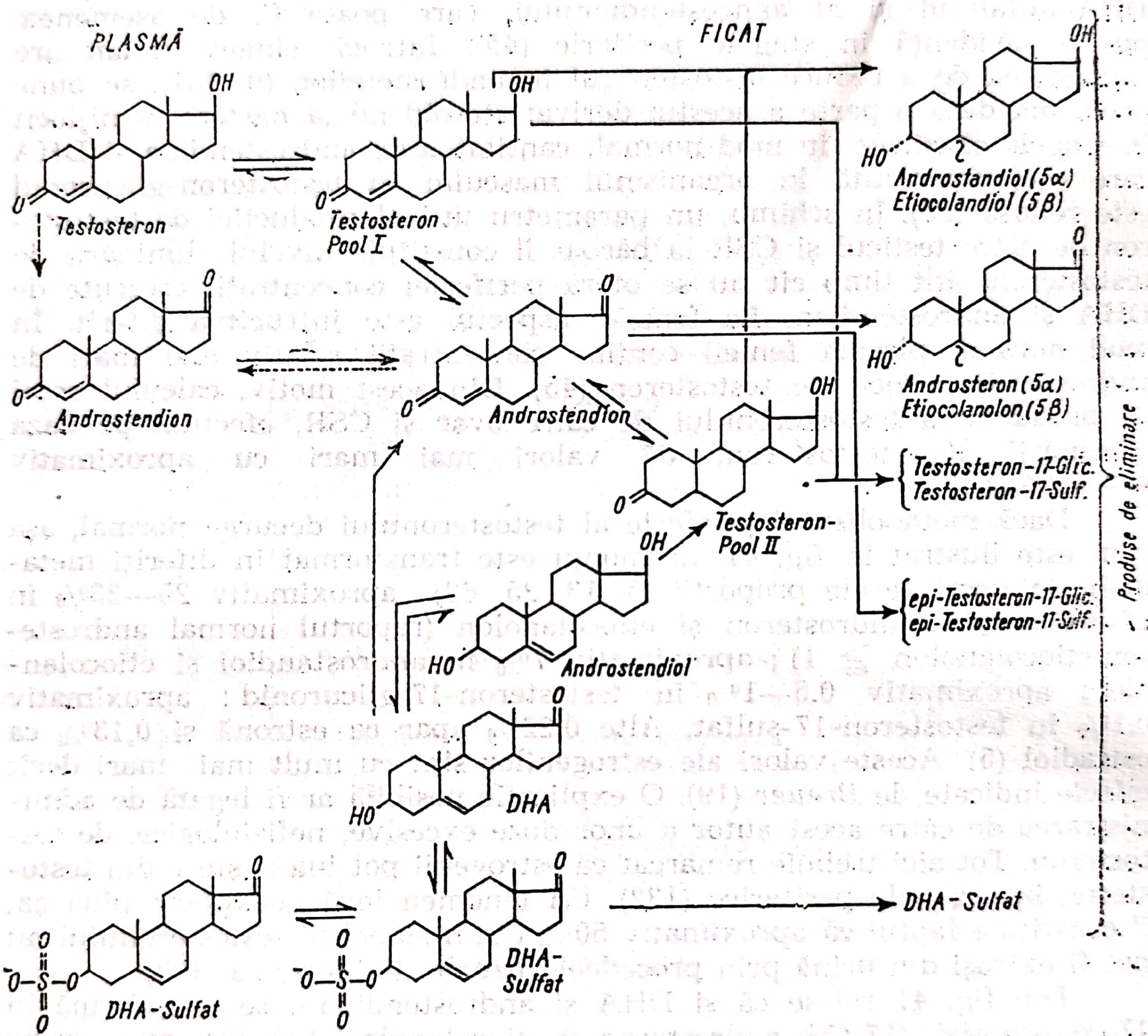

PLASMĂ
FICAT
Testosteron
Testosteron Pool I
Androstendion
Androstendion
Testosteron-Pool II
Androstendiol
DHA
DHA-Sulfat
DHA-Sulfat
DHA-Sulfat
Androstandiol (5α)
Etiocolandiol (5β)
Androsteron (5α)
Etiocolanolon (5β)
Testosteron-17-Glic.
Testosteron-17-Sulf.
epi-Testosteron-17-Glic.
epi-Testosteron-17-Sulf.
Produse de eliminare

Fig. 41. — Metabolismul testosteronului.

Tulburările patologice ale biosintezei hormonilor testiculari nu implică aspecte atît de multiple ca în cazul CSR. În majoritatea cazurilor, problema care se ridică este cea a sintezei suficiente sau insuficiente de testosteron. Stările de hiperfuncție testiculară sînt mult mai rare și apar, de obicei, în tumorile unilaterale. O producție în exces de gonadotropine hipofizare, cu suprastimularea bilaterală a testiculelor, nu s-a descris pînă acum. La bărbați apare rareori un corioepiteliom generator de HCG cu metastaze active din punct de vedere hormonal, care ar putea determina o stimulare considerabilă a funcției endocrine testiculare (vezi și p. 157).

Producerea, de către celulele Leydig, a unor cantități scăzute de testosteron poate avea etiologii foarte variate. Una din aceste cauze — nu chiar atît de rară — o constituie criptorhidia. Experiențele pe șobolan (83) au arătat că testiculul care nu coboară prezintă o afectare serioasă a aparatului enzimatic, iar reactivitatea la HCG scade considerabil, în comparație cu cea a organului eutopic. O altă cauză, destul de frecventă (96), a hipofuncției primare testiculare o constituie sindromul Klinefelter. Mai trebuie amintită, în completare, anorhidia, rar întîlnită, ca și tulburarea sintezei de testosteron prin orhite și traumatisme. Lipsa gonadotropinelor hipofizare duce la insuficiență secundară în producția de testosteron.

Căile normale de biosinteză a testosteronului pot prezenta aberații în cazurile de tumori ale celulelor interstițiale, precum și în așa-numitele tumori „embrionare" ale testiculului (109, 134), însoțite de tulburări ale colesterolemiei, acumulare de progesteron, hidroxilare atipică a testosteronului, de exemplu la C 11. Din punctul de vedere al analizelor hormonale clinice, aceste date nu au importanță. Testiculele subdezvoltate, în cazul așa-numitei feminizări testiculare, produc testosteron și estrogeni. Într-un asemenea caz s-a putut pune în evidență biosinteza testosteronului chiar în tumoarea existentă a celulelor Sertoli (49).

Corelațiile dintre funcțiile endocrină și exocrină ale testiculului

Fără îndoială, producția normală de spermă depinde de sinteza normală a testosteronului și probabil, a estrogenilor în testicul. Gonadotropinele FSH și ICSH controlează, ca hormoni reglatori, funcționalitatea echilibrată a celor două testicule [vezi *Apostolakis* și *Voigt* (7)]. Un blocaj, chiar de scurtă durată, al secreției gonadotropinelor hipofizare cu noretisteron determină scăderea numărului de spermatozoizi, chiar dacă nu au apărut încă semne evidente ale scăderii sintezei de androgeni (6). Administrînd numai ICSH sau doze mici de testosteron, hipofuncția tubilor seminiferi, determinată de excluderea artificială a gonadotropinelor hipofizare endogene, se restabilește numai parțial (17, 60, 100). În schimb, efectul ICSH (17) poate fi amplificat, mai ales prin administrarea unui preparat bogat în FSH (85). Spermiogeneza dereglată a bărbaţilor hipofizectomizaţi poate fi stimulată prin gonadotropină umană hipofizară (46) sau prin HMG (46, 86). Este, de asemenea, cunoscută normalizarea numărului de spermatozoizi în ejaculatul unor bolnavi, cu oligospermie moderată, fie prin terapie-şoc cu testosteron (96), fie prin administrarea mai îndelungată a unor doze mici ale acestui steroid (120). Trebuie menţionat faptul că producţia normală de testosteron este necesară şi pentru a furniza plasmei seminale, la nivelul veziculelor seminale, substanţe care contribuie la acoperirea necesarului metabolic al spermatozoizilor ; prin testosteron sînt influenţate în special, concentraţiile de fructoză şi citrat (vezi p. 160).

Este stabilit faptul că lichidul spermatic al bărbatului conţine hormoni steroizi, dintre care s-au pus în evidenţă estrogeni (30) şi DHA (32). Spermatozoizii transformă estradiolul în estronă (59). Nu se cunoaşte încă semnificaţia fiziologică a acestor constatări.

Tulburări ale funcţiei testiculare endocrine

Determinarea 17-cetosteroizilor în urină

La p. 99 s-au descris metodele de determinare a 17-cetosteroizilor (17-CS) în urină, precum şi separarea lor cromatografică. S-au indicat, de asemenea, valorile normale corespunzătoare vîrstei (fig. 24).

În tabelul XXI s-au sintetizat rezultatele dozării excreţiei de 17-CS în urina a 19 bolnavi, investigaţi de noi pentru diferite afecţiuni ale funcţiei testiculare. Rezultatele demonstrează fluctuaţiile extraordinare în eliminarea 17-CS. Chiar în atrofia testiculară severă concentraţiile 17-CS pot rămîne în limite normale, fapt verificat prin determinări repetate. Valori scăzute se întîlnesc mai frecvent după un deficit îndelungat de gonadotropine hipofizare (tumori în regiunea hipofizară, defecte idiopatice, stări posthipofizectomie), aspect relevat şi de alţi autori (4). Aşa cum era de aşteptat, s-a găsit o eliminare normală de 17-CS şi în aplazia celulelor germinale (sindromul Del Castillo, tabelul XXI). Remarcabil este faptul că eliminarea de 17-CS era, de asemenea, aproape normală într-un alt sindrom descris de *Del Castillo* şi colab. (26), în care celulele Leydig lipseau cu desăvîrşire, iar eliminarea de gonadotropine era scăzută.

Cantitatea totală de 17-CS urinari nu este obligatoriu scăzută nici după un interval de timp mai lung după orhiectomie ; de asemenea, şi fracţiunea androsteronică poate rămîne în limite normale (vezi p. 156) (135, 136). Într-un studiu efectuat pe 52 de castraţi, *Hamilton* şi colab. (58) au găsit în medie valori scăzute ale 17-CS urinari, comparativ cu valorile grupei de vîrstă corespunzătoare, dar în unele cazuri au observat şi valori mai crescute.

Furuhjelm și colab. (43), cercetînd 33 de bolnavi, nu au putut stabili o corelație între eliminarea de 17-CS și infertilitatea de etiologii diferite.

TABELUL XXI

Cantitatea totală de 17-cetosteroizi în urina unor bolnavi cu diverse tulburări testiculare

Vîrsta (în ani)	Diagnostic	17-cetosteroizi (în mg/24 de ore)
35	Azoospermie	15,1
35	Azoospermie	14,6 ; 14,7
16	Atrofie testiculară și criptorhidie	12,2 ; 9,4
17	Atrofie testiculară și criptorhidie	13,3 ; 14,3
28	Atrofie testiculară și criptorhidie	14,1 ; 16,8
12	Atrofie testiculară și criptorhidie	3,6 ; 2,1
16	Pubertate întîrziată	2,7 ; 2,8
16	Pubertate întîrziată	13,3 ; 12,0
17	Pubertate întîrziată	4,9
25	Aplazia celulelor germinale	9,27 ; 10,86
28	Aplazia celulelor germinale	11,86 ; 19,47
50	Atrofie testiculară traumatică	3,7 ; 8,4
36	Atrofie testiculară traumatică	16,6 ; 14,6
19	Eunucoidism idiopatic	4,5
18	Eunucoidism idiopatic	4,5
30	Eunucoidism idiopatic	21,3
26	Eunucoidism idiopatic	3,1
17	Craniofaringiom	1,2
25	Craniofaringiom	3,7

În cercetările noastre privind sindromul Klinefelter veritabil, am constatat, de asemenea, valori cu extreme foarte depărtate (tabelul XXII). Valoarea medie era situată în limite normale. Rezultatele noastre sînt în perfectă concordanță cu cele a lui *Stewart* și colab. (118) ; *Giorgi* și *Sommerville* (47) obțin o medie scăzută a 17-CS. Eliminarea de estrogeni, pregnandiol și pregnantriol era, de asemenea, scăzută. Datele de pînă acum cu privire la dozările de testosteron în sindromul Klinefelter sînt redate la p. 152.

TABELUL XXII

Cantitatea totală de 17-cetosteroizi în urină în sindromul Klinefelter veritabil

Număr (vîrstă în ani)	17-cetosteroizi (în mg/24 ore)
12 (17–41)	11,0 (2,7–26,3)

Rezultatele enumerate ar fi suficiente pentru a demonstra că numai prin determinarea 17-CS nu se poate trage concluzia că funcția endocrină testiculară este suficientă sau nu. Deseori observația este valabilă și în ceea ce privește determinarea separată a fracțiunilor 17-CS, în special a androsteronului. Explicația rezidă în posibilitatea de intertransformare pe care o au mulți C19-steroizi, așa cum s-a arătat la p. 142

Determinarea estrogenilor în urină

Capacitatea testiculelor de a sintetiza și hormoni estrogeni este utilizată în diagnosticul funcțional al glandelor germinale masculine. Metoda descrisă de *Ittrich* [citat după *Diczfalusy* și *Lauritzen* (30), *Oertel* (98) și *Støa* și *Thorsen* (119)], pentru determinarea estrogenilor totali în urină este relativ simplă și sigură. Separarea cromatografică a celor trei estrogeni principali — estronă, estradiol și estriol — crește valoarea diagnostică a probei. Se vor reda, pe scurt, cele două metode :

Estrogenii totali

Înainte de folosire, toți solvenții trebuie purificați după regulile general-valabile (98).

Prepararea soluțiilor

1. Tampon de carbonat de sodiu (pH=10) : 88 ml din soluția 8% de carbonat acid de sodiu se aduc la pH-ul 10 cu 12 ml soluție saturată de carbonat de sodiu. Se filtrează.

2. Soluție de carbonat acid de sodiu (8%) : 80 g carbonat acid de sodiu se dizolvă în aproximativ 900 ml apă distilată rece, se completează pînă la 1 000 ml și se filtrează.

3. Soluție de hidroxid de sodiu 10 N : 40 g hidroxid de sodiu se dizolvă, sub răcire, în aproximativ 60 ml apă distilată ; după stabilizarea temperaturii, se adaugă apă distilată pînă la 100 ml.

4. Soluție hidroxid de sodiu 1N : 10 ml din soluția NaOH 10 N se completează cu apă pînă la 100 ml.

5. Soluție de p-nitrofenol (2%) : 2 g p-nitrofenol, purificat prin recristalizare din soluție fierbinte de benzol, se amestecă, într-un balon de 100 ml, cu 1 ml etanol și se dizolvă în aproximativ 60 ml acetilentetrabromură, în baie de apă fierbinte. După răcire, se completează pînă la 100 ml cu acetilentetrabromură.

6. Soluțiile-standard de estrogeni : cîte 1 mg estronă 17-β-estradiol și estriol se dizolvă, în baloane de 100 ml. în cîte 100 ml etanol. Prin diluții se realizează soluțiile standard, care conțin pe ml aproximativ concentrația de estrogeni presupusă a fi în proba de cercetat (în medie 0,1—0,5 μg).

Tehnica. Urina totală din 24 de ore se completează cu apă pînă la 1 500 ml. La cantități mai mari de urină se ține seama, în formulă, de calculul eliminării diurne. Cîte 5 ml din urina astfel diluată se pun în două eprubete șlefuite cu capacitatea de 20 ml, se adaugă 0,75 ml acid clorhidric concentrat și se agită bine. Tuburile închise se fierb apoi timp de o oră în baie de apă (hidroliza conjugatelor estrogenice). După slăbirea dopurilor, tuburile se răcesc brusc sub apă curgătoare și se adaugă 2 ml NaOH 10N. Pentru extracția steroizilor neutri, hidrolizatul alcalin se agită într-o pîlnie mică de separare cu 5 ml amestec benzol/eter de petrol (1 : 1 v/v). Faza inferioară apoasă se reia în eprubeta șlefuită. Faza benzol/eter de petrol se extrage de două ori cu cîte 3 ml NaOH 1 N pentru a recupera întreaga estronă. Extractele apoase alcaline se reunesc cu faza apoasă și se aduc la un pH aproximativ neutru cu 1,1—1,3 ml acid clorhidric concentrat. Se corectează la pH-ul 8 prin adăugarea de 0,5 carbonat acid de sodiu. După tamponare, faza se agită cîte 3 minute, o dată cu 10 ml și de două ori cu cîte 5 ml eter etilic. Fazele eterice reunite se spală cu 4 ml tampon carbonat de sodiu cu pH-ul 10 şi cu 3 ml soluţie 8% de sulfat de amoniu, precum şi cu cîte 2 ml apă, de două ori.

În continuare, extractul eteric se usucă în baia de apă la 100° într-o eprubetă şlefuită, în care s-au adăugat în prealabil 20 mg hidrochinonă. Extractul eteric se trece printr-o pîlnie, a cărei extremitate a fost efilată în tub capilar, aplicîndu-se în jet fin pe fundul tubului, unde se evaporă instantaneu. Pîlnia se clăteşte cu 5 ml eter. Între pîlnie şi tub se aplică un dispozitiv cu tub lateral prin care se aspiră vaporii de eter cu ajutorul unei pompe de apă. În acelaşi mod se evaporă, în prezenţa a 20 mg hidrochinonă, cantitatea corespunzătoare din soluţiile standard, prelucrîndu-le în continuare în paralel cu proba.

Reziduul uscat se reia în 0,4 ml apă distilată şi i se adaugă, sub răcire, 0,47 ml acid sulfuric concentrat. Tuburile închise se încălzesc apoi în baia de apă la 100°, timp de 40 de minute, cu agitare intermitentă. Se răcesc apoi în apă curgătoare şi se pun într-o baie cu gheaţă. După cel puţin 3 minute se acoperă cu 1,5 ml apă distilată, se răcesc trei minute, se amestecă prin răsturnare, se răcesc încă 3 minute şi se acoperă cu 2 ml soluţie p-nitrofenol răcită la gheaţă. Tubul închis se răceşte în continuare încă 3 minute, apoi se agită puternic timp de 20 de secunde şi se centrifughează timp de 4 minute la 3000—4000 de turaţii/minut. Se aspiră cu grijă faza superioară şi flocoanele limitei de separare. Pînă la citire (nu mai mult de 10 minute) tubul rămîne la gheaţă în întuneric.

Determinarea fluorescenţei

(Anexă pentru fluorescenţă la fotometrul Eppendorf, filtru Hg 546 nm, în fasciculul primar, filtru colorat Schott OG 2/4 mm, în fasciculul secundar). Dozarea extractelor colorate se efectuează în cuve de 1 cm. Se compară fluorescenţa cu cea a standardului stabil (standard special pentru determinarea estrogenilor) instalat pe scala cu 100 de diviziuni. Dacă fluorescenţa probei necunoscute este mai mare decît cea a standardului stabil, se micşorează corespunzător sensibilitatea fotometrului.

Concentraţia se calculează după formula următoare:

$$\text{Extrogeni totali } (\mu g/24 \text{ de ore}) = \frac{F_u \times C_{st} \times 1500}{F_{st} \times U}$$

în care: F_u = fluorescenţa extractului urinar faţă de standardul stabil = 100
F_{st} = fluorescenţa soluţiilor-martor de estrogeni faţă de standardul stabil = 100
C_{st} = concentraţia estrogenilor în proba standard (în µg/probă)
U = cantitatea de urină, în ml, folosită în determinare
1500 = cantitatea de urină din 24 de ore (la cantităţi mai mari de urină se introduce aici valoarea respectivă).

Determinarea extincţiei

Cu metoda descrisă mai sus se prepară şi o probă oarbă cu 20 mg hidrochinonă. Citirile se efectuează faţă de proba oarbă în cuve de 1 cm sau 2 cm la 546 nm. Pentru corectarea cromogenilor nespecifici se mai fac două citiri adjuvante în 492 şi 578 nm. Extincţia corectată reiese din formula:

$$E_{cor.} = E_{546} - (0{,}372 \times E_{492} + 0{,}628 \times E_{578})$$

Pentru calculul concentraţiei de estrogeni se aplică formula:

$$\text{Estrogeni totali } (\mu g/24 \text{ de ore}) = \frac{E_{u\ cor.} \times C_{st} \times 1500}{E_{st\ cor.} \times U}$$

$E_{u\ cor.}$ = extincția corectată a extractului urinar
$E_{st\ cor.}$ = extincția corectată a substanțelor estrogene-martor dozate (valoarea medie)
(pentru restul prescurtărilor, vezi mai sus)

În locul unei curbe etalon, se va prelucra în paralel, la fiecare determinare, soluția-martor de estrogeni care ne servește ca referință și, concomitent, ca martor pentru eventualele greșeli, care ar putea surveni în cursul lucrului.

Notă : nu este permisă curățarea cu amestec sulfocromic a utilajului de sticlă folosit !

Determinarea fracționată a estrogenilor

S-au publicat pînă acum numeroase procedee cromatografice pentru determinarea separată a principalilor estrogeni (14, 30, 73, 98, 99). Scopurilor noastre s-a dovedit adecvată cromatografia clasică pe coloană prin care se separă estrona, 17 β-estradiolul și estriolul.

Prepararea coloanei : se pune puțină vată și un strat de 0,5 cm nisip de cuarț pe fundul unui tub. Se umple pînă la jumătate cu tetraclorură de carbon și se toarnă 3 g oxid de aluminiu (soluție 5,5% în apă distilată). Se scurge tetraclorura de carbon și coloana se acoperă cu un strat de 0,5 cm nisip de cuarț. Extractul de urină uscat se reia la cald în 2 ml benzol, se adaugă 4 ml tetraclorură de carbon și se aplică în coloană. Tuburile se clătesc succesiv cu 5 ml tetraclorură de carbon, 5 ml benzol și 9 ml etanol 0,8%. Soluțiile de clătire se introduc și ele în coloană. Eluatele de pînă acum se aruncă. În continuare, estrogenii din coloană se eluează în modul următor :

— estrona cu 15 ml etanol 0,8% în benzol ;
— 17 β-estradiolul cu 15 ml etanol 3% în benzol ;
— estriolul cu 15 ml etanol 20% în benzol.

După eluție, fracțiunile se usucă în vaporizatorul rotativ. Pentru fiecare fracțiune se lucrează în paralel martorul respectiv (cîte 0,5 ml) ; soluțiile standard se evaporă. Reziduurilor uscate ale fracțiunilor estronice și estradiolice li se adaugă cîte 1 ml hidrochinonă 2% în acid sulfuric 52% (se pun 2 g hidrochinonă în 52 ml H_2SO_4, ajustînd apoi, cu precauție, pînă la 100 ml cu apă distilată). Fracțiunii estriolice i se adaugă 1 ml hidrochinonă 2% în H_2SO_4 68%. Reziduurile uscate-standard se prelucrează similar. Se închid dopurile rodate ale tuburilor. Apoi tuburile se fierb timp de 40 de minute în baia de apă, agitîndu-le la început de cîteva ori. Reacția de culoare decurge așa cum s-a expus mai sus.

Prin metoda descrisă, valorile eliminării normale de estrogeni urinari la bărbați sănătoși sînt situate între următoarele limite :

Estrogeni totali	9—25 μg/24 de ore
Estronă	3—8,2 μg/24 de ore
17 β-Estradiol	0 —6,3 μg/24 de ore
Estriol	0,8—11,0 μg/24 de ore

Aceste rezultate corespund datelor lui *Brown*, citat după *Oertel* (98). Nu poate fi abordată aici eliminarea estrogenilor urinari la femeie în timpul ciclului menstrual și după menopauză [vezi *Diczfalusy* și *Lauritzen* (30)].

După cercetări mai recente (41), aproximativ 70% din estrogenii urinari ai bărbatului derivă din testosteron şi din androstendion. Prin transformarea acestor doi C 19-steroizi în estrogeni, rezultă cu predilecţie estradiol şi estriol, mai puţin estronă, care-şi poate avea originea şi în alţi precursori. S-a demonstrat la om geneza pur extragonadică (periferică) a estrogenilor din testosteron (132).

Scăderea eliminării estrogenilor la bărbaţi apare deseori în hipofuncţia endocrină testiculară de etiologie variată (vezi *Diczfalusy* şi *Lauritzen*) (30). Totuşi, din păcate, aceasta nu este o lege, fapt demonstrat şi de cercetările noastre pe castraţi şi pe hipogonadici (vezi tabelul XXV) (135, 136). Eliminarea estriolului poate creşte chiar, mai mult sau mai puţin, după castrare. Din această cauză, în diagnosticul insuficienţei testiculare, dozarea estrogenilor urinari nu este cu mult mai eficace decît cea a 17-CS totali sau a fracţiunilor 17-CS, mai ales a androsteronului (tabelul XXV). În excluderea totală a testiculului, ca în cazul castrării, este de aşteptat o stimulare excesivă a biosintezei C 19- şi C 18-steroizilor ai CSR, care maschează scăderea nivelului urinar al metaboliţilor testosteronici. Din această cauză, apare mai constant o eliminare redusă de estrogeni şi de 17-CS urinari într-o insuficienţă combinată testiculară şi corticosuprarenală. Trebuie subliniat aici faptul că dozarea testosteronului urinar constituie un criteriu mai bun pentru aprecierea funcţiei testiculare (vezi p. 153, 156).

În tumorile celulelor Leydig se constată o creştere considerabilă atît a tuturor fracţiunilor estrogenice, cît şi a 17-CS (130), în urină. De asemenea, fracţiunile estrogenice pot atinge valori considerabile şi în corioepiteliom (vezi tabelul XXVI).

Asupra dozării estrogenilor în proba de încărcare cu gonadotropine se va insista la p. 157.

Testosteronul plasmatic şi urinar

Importanţa diagnostică deosebită a determinării testosteronului plasmatic şi mai ales a celui urinar în evaluarea funcţiei testiculare condiţionează discutarea metodelor de dozare.

Nu se va insista asupra tehnicilor uzuale de determinare a testosteronului plasmatic. Procedeul iniţial publicat de *Finkelstein* şi colab. (40), în 1961, se bazează pe convertirea, cu ajutorul unei enzime placentare purificate, a concentraţiilor mici de testosteron plasmatic în estradiol, ultimul putînd fi dozat apoi fluorimetric. Alţi autori folosesc tehnica izotopilor dubli (45, 64), formarea unei tiosemicarbazone radioactive (84, 102) sau tehnici sensibile de cromatografie gazoasă (21, 21 *a*).

Concentraţiile de testosteron din vena testiculară, despre care s-a mai amintit (tabelul XX) sînt într-o strînsă dependenţă cu vîrsta. De asemenea, în tulburările primare sau secundare ale funcţiei testiculare se poate pune în evidență o scădere semnificativă a concentrațiilor testosteronului în sîngele eferent testicular.

Rezultatele dozărilor de testosteron în sîngele periferic la bărbați și la femei sînt rezumate în tabelul XXIII. După cum era de așteptat, concentrația de testosteron are media semnificativ mai înaltă în sîngele bărbatului față de cel al femeii, chiar dacă, din cauza metodelor variate, dispersia biologică este relativ mare. Pînă în prezent, cercetările asupra testosteronului sanguin în afecțiunile testiculare ale bărbatului sînt foarte puține. În două cazuri de sindrom Klinefelter (tabelul XXIII) s-au găsit valori la nivelul inferior al normalului, respectiv valori scăzute. Nu există însă statistici suficient de extinse pe baza cărora să poată fi stabilite valorile normale corespunzătoare vîrstei. Trebuie însă remarcat faptul că, deseori, concentrația de androstendion este crescută în sîngele femeii, față de cel al bărbatului, astfel încît media raportului androstendion/testosteron este 1 : 1 la bărbat și de 4 : 1 la femeie. Acest fapt trebuie luat în considerație în special în interpretarea eliminărilor de testosteron la femeie (vezi și p. 142), deoarece, ca și DHA, androstendionul poate fi convertit, extragonadic, în testosteron (vezi și p. 143).

TABELUL XXII

Concentrația testosteronului (și androstendionului) în plasma periferică

Sex	Număr de cazuri	Vîrstă	În µg/100 ml plasmă	Observații	Autori
♂	69	19—74	$\bar{x}$0,68 (0,1—1,27)	Normali	*Burger* și colab. [22] *Forchielli* și colab. [42] *Suerra-Garcia* și colab.[51] *Hudson* și colab. [64] *Lobotski* și colab. [84] *Riondel* și colab.[102]
♂	14	?	0,20—0,91	Normali: androstendion	*Gandy* și colab. [45]
♂		32	0,37	Sindrom Klinefelter	*Slaunwhite* și colab. [117]
♂		40	0,12		
♀	67	19—40	0,101 (0,02—0,31)	Normale	*Burger* și colab. [22] *Forchielli* și colab. [42] *Guerra-Garcia* și colab. [51] *Hudson* și colab.[64] *Lamb* și colab.[80] *Lobotsky* și colab. [64] *Riondel* și colab.[102]
♀	6	?	0,15—1,90	Normale: androstendion	*Gandy* și colab.[45]

TABELUL XXIV

Eliminarea urinară de testosteron şi de epitestosteron la persoane de sex masculin

Număr (vîrstă)	Testosteron (µg/24 de ore)	Epitestosteron (µg/ 24 de ore)	Observaţii	Autori
77 (17–60)	$\bar{x}$ 93,9 (34–171)		Normali: media totală şi devierile de la $\bar{x}$	*Brooks* [20] *Camacho* şi *Migeon*[24] *Fulterweit* şi colab.[44] *Ibayashi* şi colab[66] *Rosner* şi colab.[104] *Schubert* şi *Frankenberg*[112] *Vermeulen* şi *Verplancke* [128]
5 (7–12)	$\bar{x}$ 6,0 (0–15)	2,0		*Rosner* şi colab.[104]
(10)	1,8			*Brooks*[20]
5 (21–35)	$\bar{x}$ 54 (32–69)		Normali (cercetări proprii)	*Voigt* şi colab. [129]
40 (14–82)	$\bar{x}$ 56 (21–113)		Normali (cercetări proprii)	*Morer-Fargas* şi *Voigt* [91]
(2½) (6½)	695,0 12,5		Hepatom postoperator	*Camacho* şi *Migeon* [24]
	47,3		Sindrom adrenogenital	
(60)	115		Sindrom adrenogenital	*Fulterweit* şi colab.[44]
4 (22–49)	$\bar{x}$ 318 (215–393)		Bărbaţi cu „hirsutism"	*Ibayashi* şi colab.[66]
(19)	4,2		Anorhidie	*Fulterweit* şi colab. [44]
2 (18, 27)	11 ; 14		Hipopituitarism	*Rosner* şi colab. [104]
(15)	12		Eunucoidism	
(26)	14		Hipogonadism	*Ibayashi* şi colab.[66]
(22)	5		Hipopituitarism	
2		12–15	Normali	*Korenman* şi colab.[78]
4 (29–56)		$\bar{x}$ 153 (27–334)	Normali	*Brooks* [20]
(34)		55	Normali (cercetări proprii)	Date nepublicate extrase de la Laboratorul de hormonologie al Clinicii a II-a medicale, Universitatea din Hamburg

Deşi determinarea 17-glicuronidtestosteronului urinar este mai puţin complicată decît dozarea testosteronului liber sanguin, tehnica depăşeşte deocamdată cadrul unei metode de rutină în endocrinologie. Din 1963, s-au publicat o serie de metode ai căror autori sînt enumeraţi în tabelul XXIV. Procedeul descris de noi (129) renunţă la utilizarea testosteronului radioactiv, determinînd steroidul după hidroliză şi cromatografie repetată, ca hidrazonă a acidului izonicotinic. Metoda, aplicabilă ca test de rutină, s-a dovedit a fi precisă, sensibilă şi specifică, astfel încît va fi descrisă, pe scurt, în cele ce urmează.

Procedeu de lucru

Din cantitatea totală de urină recoltată în decurs de 24 de ore se reţin 250 ml, preferabil chiar 500 ml, care se aduc la pH-ul 4,62 cu acid sulfuric 70%. Concomitent se dizolvă cetodaza (β-glicuronidaza) în tampon acetat (pH = 4,62) (1 000 U.I. enzimă/ml). Se adaugă 1 000 U.I. β-glicuronidază pentru fiecare mililitru de urină şi se incubează timp de 48 de ore la 37°.

Urmează trei extracţii cu volume egale de eter etilic. Extractele eterice reunite se concentrează la vid pînă la 100 ml, se spală o dată cu 0,1 volume NaOH 1N şi de patru ori cu 0,25 volume apă bidistilată. După uscare, în prezenţa sulfatului de sodiu, extractul eteric se evaporă la vid.

Prima purificare a extractului se efectuează pe coloană de florisil, după tehnica *Migeon* şi *Plager,* citaţi după *Voigt* şi colab. (129). Pentru aceasta, extractul eteric uscat se reia în 5 ml cloroform şi se aplică pe coloană. Testosteronul se eluează cu 25 ml cloroform şi 25 ml etanol 4% în cloroform. Ambele eluate se reunesc şi se evaporă.

Pregătirea plăcilor pentru cromatografia în strat subţire se efectuează astfel: se suspendă 35 g silicagel G (Merck, Darmstadt) în 70 ml apă distilată şi se toarnă pe plăci de sticlă degresată (în strat de 0,25 mm) cu ajutorul unui aplicator (Desaga, Heidelberg). Plăcile se usucă timp de 20 de minute la 120° şi se păstrează într-un exicator special (Desaga), în prezenţa gelului de siliciu.

Prima cromatografie în strat subţire

Sistem cloroform/metanol (99 : 1, v/v). Extractul purificat prin cromatografia pe florisil şi un martor de testosteron se reiau în 0,02 ml amestec cloroform/metanol (1 : 1) şi se aplică pe placă. Cromatografia se efectuează ascendent. Timpul de migrare este de aproximativ 30 de minute la 32°. Localizarea testosteronului-standard se realizează prin pulverizare cu acid p-toluol-sulfonic. Zona corespunzătoare extractului urinar se raclează cu atenţie de pe placă şi se eluează prin agitare (20 de minute) în 25 ml etanol. După centrifugare se decantează etanolul, se concentrează în vaporizator rotativ şi se usucă în atmosferă de azot.

A doua cromatografie în strat subţire

Sistem eter etilic/benzol (9 : 1, v/v). Extractul uscat obţinut din prima cromatografie în strat subţire se cromatografiază prin aceeaşi tehnică ca cea descrisă mai sus, paralel cu un testosteron-standard (timp de migrare cca. 30 de minute, la 32°).

Cromatografia pe hîrtie

Sistem Bush B_3 (hîrtie „Schleicher & Schüll“ 2 043 b, lățimea benzii 1,5 cm; lungime 42—45 cm.). Extractul uscat, obținut după a doua cromatografie în strat subțire, se reia în 0,5 ml metanol și se aplică pe banda de hîrtie. În paralel, pe alte benzi, se aplică testosteronul și epitestosteronul-standard. Cromatografia se efectuează ascendent, timp de 5—6 ore, la aproximativ 28°. După uscarea benzilor de hîrtie la aer peste noapte, se localizează standardul prin fotografie de contact în ultraviolete. Zonele testosteronului și epitestosteronului se decupează atent și se eluează, prin agitare, timp de 60 de minute în 25 ml etanol 80%. După evaporarea etanolului se dozează steroizii cu ajutorul microreacției cu hidrazida acidului izonicotinic (122). S-a constatat că, atît la bărbați, cît și la femei, se elimină cantități remarcabile ale izomerului inactiv al testosteronului, respectiv epitestosteron (20, 78, 138, 139) (vezi și tabelele XXIV, XXV, XXVI). În cromatografia finală în sistem Bush B_3 testosteronul are valoarea $R_f = 0,55$, iar epitestosteronul valoarea 0,65. Din această cauză, pentru obținerea unor rezultate semnificative, este necesară o tehnică deosebit de scrupuloasă.

Valorile normale ale testosteronului eliminat în urina persoanelor de sex masculin, fără a se ține seama de vîrstă, sînt redate în tabelul XXIV. Eliminarea de testosteron este semnificativ mai mare la sexul masculin decît la cel feminin (vezi p. 162). Rezultatele noastre coincid cu datele altor autori (vezi tabelul XXIV). Corespunzînd activității secreției endocrine testiculare, diferită în variatele etape de vîrstă, se constată o eliminare de testosteron foarte scăzută sau chiar absentă înainte de pubertate, o eliminare maximă în jurul vîrstei de 25 de ani și apoi un declin continuu pînă la 65 de ani (66, 107). Majoritatea datelor de cercetare referitoare la variațiile testosteronului în funcție de vîrstă

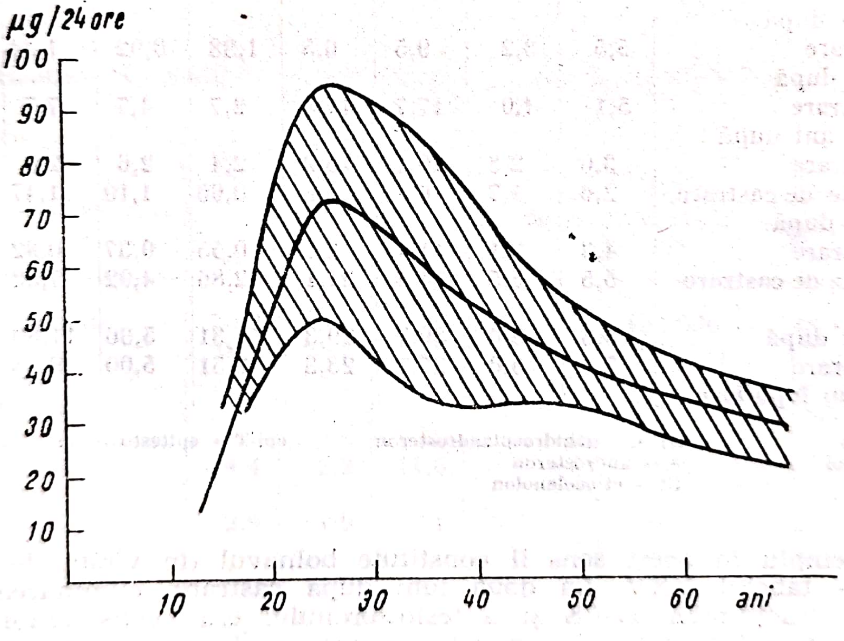


Fig. 42. — Eliminarea testosteronului la persoane de sex masculin, în funcție de vîrstă.

la sexul masculin, au fost obținute de *Morer-Fargas* și *Nowakowski* (92), care au folosit metoda noastră. Rezultatele sînt reprezentate grafic în fig. 42. Ele constituie materialul de bază pentru aprecierea eliminărilor urinare de testosteron corespunzătoare vîrstei.

Din datele prezentate în tabelele XXIV și XXV reiese că eliminarea urinară de testosteron este scăzută, în mod practic, în toate cazurile cu diferite aspecte de insuficiență secretorie endocrină testiculară, primară sau secundară. Astfel, dozarea testosteronului în urină constituie unul dintre cele mai sigure criterii în aprecierea hipofuncției celulelor Leydig. Această concluzie nu-și pierde valoarea prin faptul că există excepții rare.

TABELUL XXV

Eliminarea steroizilor urinari după castrare și în nanismul hipofizar (135, 136)

Vîrsta (ani)	Diagnostic	Estrogeni (µg/24 ore)			17-Cetosteroizi (mg/24 ore)				Testosteron (µg/24 ore)	epi-T (µg/24 ore)
		E_1	E_2	E_3	Total	DHA	A	Et		
73	6 luni după castrare	5,5	3,2	9,5	6,5	1,38	0,92	1,54	17,2	
39	6 ani după castrare	5,1	4,0	17,7	17,8	2,7	4,7	7,7	17,7	
48	20 de ani după castrare	3,6	2,8	10,1	10,2	2,4	2,6	2,0	24,2	
82	Înainte de castrare	2,6	1,7	6,9	4,3	0,65	1,10	1,47	28,1	
	5 zile după castrare	4,3	3,1	11,4	2,7	0,55	0,37	0,82	7,8	
48	Înainte de castrare	5,5	5,5	14,4	21,1	2,86	4,92	7,53	53,8	
	2 luni după castrare	8,3	5,0	39,7	29,3	4,31	5,36	11,80	207,1	39,2
		7,8	5,0	37,1	23,3	3,51	5,00	9,28	117,1	32,6
20	Nanism hipofizar								8,5	30,0

E_1 = estronă
E_2 = estradiol
E_3 = estriol

DHA = dehidroepiandrosteron
A = androsteron
Et = etiocolanolon

epi-T = epitestosteron

Un exemplu în acest sens îl constituie bolnavul (în vîrstă de 48 de ani) menționat în tabelul XXV. La două luni după castrare, eliminarea urinară a estriolului, a fracțiunilor 17-CS și a testosteronului erau considerabil mai mari decît preoperator. Deoarece, din punct de vedere clinic, bolnavul prezenta în acel moment simptome de carență endocrină (bufeuri etc.), s-a considerat justificată presupunerea că cea mai mare parte a 17-glicuronidtestosteronului urinar era de proveniență periferică (extragonadică), din anumiți precursori (de exemplu, DHA), și nu din testosteronul liber plasmatic.

Din patru cazuri cu așa-numitul sindrom Reifenstein (18) cu pseudohermafroditism masculin congenital (hipogonadism, hipospadias și ginecomastie), trei prezentau în urină o scădere evidentă a eliminării de testosteron, concomitent cu concentraţii normale de 17-CS şi estrogeni.

Sindromul de testicul feminizant poate fi însoţit atît de valori normale (104) (tabelul XXVI), cît şi de valori subnormale de testosteron urinar.

Ibayashi şi colab. (66) au cercetat patru cazuri de „hirsutism" la bărbaţi care prezentau eliminări crescute de testosteron (tabelul XXIV). Rămîne încă neelucidată problema dacă în aceste cazuri nu era vorba despre un sindrom de hiperfuncţie testiculară *sui generis*.

Tumorile generatoare de HCG, în special hepatoblastomul la băieţi, determină o excreţie crescută de testosteron, uneori în proporţie destul de mare (tabelele XXIV şi XXVI). S-a observat în schimb un corioepiteliom HCG-formator (tabelul XXVI), în care erau crescute numai eliminările urinare de estrogeni, fără afectarea celor de testosteron. În asemenea cazuri trebuie avut în vedere faptul că sinteza de estrogeni testiculari nu se efectuează exclusiv prin testosteron (vezi p. 139 şi fig. 40). În sindromul adrenogenital (SAG) masculin apare o eliminare crescută de testosteron, condiţionată preponderent de activitatea CSR (tabelul XXIV). Şi în SAG pot apărea excepţii, ca în cazul ilustrat în fig. 44. Aici eliminarea de testosteron era normală, spre deosebire de excreţia de estrogeni şi de 17-CS (vezi şi p. 159).

TABELUL XXVI

Eliminarea steroizilor în urină în cazul tumorilor HCG-formatoare şi în testiculul feminizant (137)

Vîrstă (ani)	Diagnostic	Estrogeni (μg/24 ore)			17-CS (mg/24 ore)	Gonadotropine (HMG U/24 ore)	Testosteron (μg/24 ore)	epi-T (μg/24 ore)
		E_1	E_2	E_3				
28	Corioepiteliom	35,2 38,5	25,1 23,8	47,5 50,5	20,0 16,6	154,000 (HCG U.)	48,1 68,3	24,4 27,6
4	Hepatom HCG-formator					218	24,5 19,4	17,3 16,8
24	Testicul feminizant	4,4	2,2	11,6		41,8	17,4 17,4	
16	Testicul feminizant	2,9	1,9	8,1		5,3	25,1 33,6	

Testul de încărcare cu HCG

Diagnosticul stării funcţionale a celulelor Leydig cu ajutorul stimulării prin HCG a fost descris prima oară, în 1952, de *Maddock* şi *Nelson* (87). Ca parametru de evaluare a activităţii secreţiei endocrine testiculare s-a folosit eliminarea estrogenilor urinari, care cresc în cazul cînd organul funcţionează normal şi nu se modifică în caz de insuficiență testiculară. Modificarea eliminării de 17-CS sub acțiunea HCG constituie un criteriu nesigur în aprecierea capacității funcționale (65). Pînă în prezent, însă, nu s-a reușit standardizarea testului stimulării cu HCG. Această situație poate avea următoarele explicații : 1) stimularea celulelor Leydig constituie un proces relativ mai lent, comparativ cu cea a CSR ; 2) se apreciază diferit doza și durata optimă a administrării de HCG ; 3) există deocamdată un număr insuficient de date relativ la modificările eliminărilor de testosteron sub acțiunea HCG ; 4) nu se cunoaște încă suficient răspunsul normal la stimulare, în funcție de vîrstă, al mecanismului de biosinteză a testosteronului.

După cercetările lui *Diczfalusy* (29) și *Gemzell* și colab., citați după *Diczfalusy* (30), administrarea timp de 3 zile a cîte 6 000 U.I. respectiv 50 000 U.I. zilnic, determină creșterea estrogenilor, în special a estriolului, de două pînă la de 4 ori. Această reacție nu apare în hipogonadism sau după castrare. În mod surprinzător, *Morse* și colab. (93) consideră că creșterea estronei după un tratament de 4 zile cu cîte 5 000 U.I. de HCG — atît la persoane normale tinere, cît și la cele mai în vîrstă — ar constitui cel mai bun parametru pentru aprecierea acțiunii HCG. Ei au obținut următoarele rezultate (în μg/24 de ore) :

	Estronă	*Estradiol*	*Estriol*
Bărbați tineri	7,2→9,1	2,6→2,8	5,5→8,8
Bărbați bătrîni	3,2→2,2	1,5→0,6	5,6→3,8
Hipogonadism	3,4→1,1	1,9→0,5	2,2→1,3

Jayle și colab., citați după *Diczfalusy* și *Lauritzen* (30), constată că, după administrarea a 20 000 pînă la 100 000 U.I. de HCG, eliminarea de estrogeni totali la persoane sănătoase se triplează, rămîne nemodificată în hipogonadismul primar și crește la dublu în hipogonadismul secundar.

Pînă acum nu s-a putut stabili, cu precizie, durata minimă a administrării de HCG pentru a declanșa, în hipogonadismul secundar, o funcție cvasinormală a celulelor Leydig atrofiate. *Diczfalusy* (30) recomandă administrarea de 6 000 U.I. de HCG, timp de 10 zile.

Probabil că și pentru testul de încărcare cu HCG urmărirea eliminărilor de testosteron constituie parametrul cel mai sigur în aprecierea funcției testiculare endocrine. După datele cunoscute pînă acum (107, 113), administrarea de 1 000—6 000 U.I. de HCG timp de 3—4 zile, la bărbați tineri și sănătoși, determină creșterea eliminării de testosteron la 200—400 μg/24 de ore. În fig. 43 sînt reprezentate două cazuri normale studiate de noi. În timp ce la bărbatul mai tînăr concentrația de testosteron a depășit de aproximativ 3 ori valorile inițiale, la cel mai în vîrstă a crescut numai cu aproximativ 50%. De aici reies diferențele mari, condiționate de vîrstă, ale potențialului reactiv testicular (138). Fig. 44 ilustrează eliminarea diferiților steroizi într-un

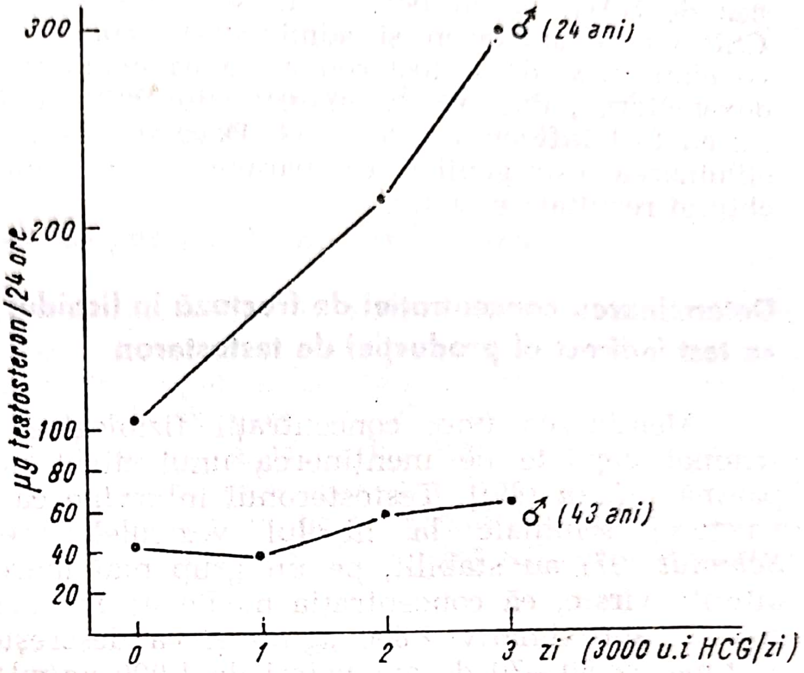


Fig. 43. — Testosteronul urinar la doi bărbați sănătoși, înainte și în timpul administrării de HCG.

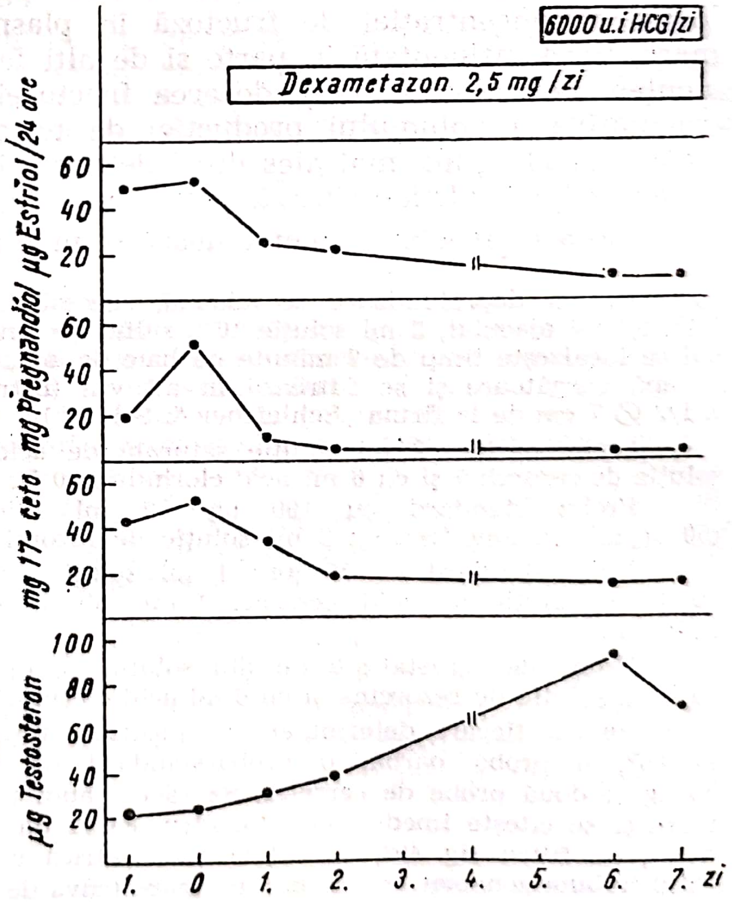


Fig. 44. — Eliminarea steroizilor în urină înainte și în timpul administrării combinate de dexametazon-HCG, la un băiat în vîrstă de 15 ani, cu sindrom adrenogenital congenital.

caz de SAG, la un bolnav de sex masculin, în urma unui blocaj al CSR cu dexametazon și administrare concomitentă de HCG. În timp ce eliminarea de testosteron a rămas nemodificată la administrarea de dexametazon, dar creștea marcat sub acțiunea HCG, valorile estriolului nu au fost influențate de HCG. Dacă în acest caz, s-ar fi folosit numai eliminarea estrogenilor ca parametru al funcției testiculare, s-ar fi obținut rezultate eronate.

Determinarea concentrației de fructoză în lichidul seminal ca test indirect al producției de testosteron

Menținerea unei concentrații fiziologice de fructoză în lichidul seminal depinde de menținerea unui nivel normal de testosteron în plasmă [*Mann* (89)]. Testosteronul intervine ca reglator al concentrației fructozei seminale la nivelul veziculelor seminale. *Nowakowski* și *Schmidt* (97) au stabilit, pe un grup mai mare de bărbați normali de diferite vîrste, că concentrația medie de fructoză între 20 și 30 de ani este de aproximativ 2 800 µg/ml și că descrește apoi continuu, pentru a atinge la 60—70 de ani valori de 1 000 µg/ml. Deoarece dispersia biologică a concentrației de fructoză în plasma seminală este destul de mare, fiind influențată în parte și de alți factori, cum o dovedesc experiențele pe animale (124), dozarea fructozei permite numai o evaluare orientativă a volumului producției de testosteron. La concentrații sub 1 000—1 200 µg/ml, mai ales după determinări repetate, se poate deduce, în general, că există o sinteză insuficientă de testosteron.

Dozarea fructozei se efectuează în modul următor :

Pentru deproteinizare se adaugă, succesiv, într-un vas : 3,9 ml apă distilată, 0,1 ml ejaculat, 2 ml soluție 10% sulfat de zinc și 2 ml NaOH 1/10 N. Amestecul se încălzește timp de 2 minute pe baie de apă, pînă la fierbere ; se răcește apoi în apă curgătoare și se filtrează în alt vas (filtru „Selecta-Falten“ 593 sau 587, E 1/2 Ø 7 cm de la firma „Schleicher & Schüll“).

Proba oarbă : 2 ml soluție saturată de acid benzoic se amestecă cu 2 ml soluție de rezorcină și cu 6 ml acid clorhidric 10 N.

Proba standard cu 100 µg : 2 ml din soluția-standard de fructoză (50 µg/ml) se amestecă cu 2 ml soluție de rezorcină și 6 ml acid clorhidric 10 N.

Proba-standard cu 50 µg : 1 ml soluție-standard de fructoză se amestecă cu 1 ml soluție de acid benzoic, 2 ml soluție de rezorcină și 6 ml acid clorhidric 10 N.

Proba de cercetat : 2 ml din soluția de ejaculat deproteinizat se amestecă cu 2 ml soluție de rezorcină și cu 6 ml acid clorhidric 10 N.

Pentru fiecare determinare se încălzesc timp de 8 minute în baie de apă, la 80°, o probă oarbă, o probă-standard cu 100 µg, o probă standard cu 50 µg și două probe de cercetat. Se răcesc apoi timp de 10 minute în apă curgătoare și se citește imediat la fotometru. Extincția se citește la fotometrul „Eppendorf“, cu filtru Hg 492, cu celula fotoelectrică 90 b, față de proba oarbă. Aparatul trebuie conectat la sensibilitate mare (cuva de $S = 0,2$ cm).

Calcul :

$$\text{Fructoză } (\mu g/ml) = \frac{\text{Extincția-standard } 100\ \mu g + \text{Extincția-standard } 50\ \mu g}{6000 \times \text{Extincția probei de cercetat}}$$

Tulburări ale funcției de secreție externă testiculară

Un procedeu relativ simplu, dar de mare valoare diagnostică în depistarea afecțiunilor congenitale sau dobîndite ale spermiogenezei, îl constituie examenul microscopic al lichidului spermatic proaspăt, recoltat prin masturbare. Dacă se cere un diagnostic mai subtil, se poate efectua analiza histologică a țesutului testicular obținut prin puncție sau prin biopsie ; aceasta este necesară mai ales în formele grave de hipogonadism, în care nu se poate produce ejaculat, sau în obstrucții ale căilor seminale prin modificări inflamatorii (aspermie prin obstrucție).

Examenul lichidului spermatic

Sperma se recoltează într-un vas de sticlă curat, prin masturbație (prezervativele nu sînt adecvate), după un repaus sexual de 4—7 zile. Lichefierea totală are loc în 30—60 de minute, interval în care se recomandă examinarea produsului. Volumul ejaculatului poate prezenta variații foarte mari. În mod normal, el este în jur de 2,5—3,5 ml.

După agitarea vasului se pun cîteva picături de lichid spermatic pe o lamă și se acoperă cu o lamelă. Cu un obiectiv mare se pune la punct stratul superior și se determină, cu ajutorul unui ocular gradat, procentul celulelor mobile (normal, minimum 60%).

Numărul spermatozoizilor pe mililitru se determină astfel : după agitare, se aspiră lichidul spermatic într-o pipetă de leucocite, pînă la diviziunea 0,5 ; se aspiră apoi pînă la diviziunea 11 o soluție de bicarbonat de sodiu 4% cu 1% fenol sau o soluție Dakin diluată (9 ml soluție Dakin + 91 ml apă distilată). După agitare puternică se pun cîteva picături din pipetă într-o cameră de numărat „Thoma". În general, se numără spermatozoizii din patru pătrățele*. Numărul de spermatozoizi pe mililitru se află înmulțind cu 800 000 cifra obținută pe cele patru pătrățele. În oligospermii trebuie să se numere spermatozoizii din 16 pătrățele (în acest caz se înmulțește cu 200 000). Pentru obținerea unor valori cît mai apropiate de realitate, se recomandă să se efectueze trei numărători diferite în camera de numărat calculînd apoi media.

În mod normal, se găsesc 60 de milioane pînă la 120 de milioane de spermatozoizi/ml. La valori cuprinse între 30 și 60 de milioane de spermatozoizi/ml, este de așteptat o scădere a fertilității. Oligospermiile sub aceste valori trebuie considerate, de cele mai multe ori, ca o dovadă de infertilitate. În cazurile dubioase, variațiile mari în numărul spermatozoizilor, existente și în mod normal, obligă la o repetare a analizei după o perioadă de timp.

---

* Un pătrățel reprezintă în suprafață 1/16 dintr-un pătrat mare, cu suprafața de 1 mm^2, și în volum 1/16 din 0,1 mm^3 *(N.R.)*.

Pentru recunoașterea formelor patologice ale spermatozoizilor se prepară un frotiu care se fixează timp de 5 minute în alcool metilic 95% și se colorează cu hemalaun-eozină. În cazurile normale nu se găsesc mai mult de 30% forme anormale de spermatozoizi. Pentru amănunte asupra cercetărilor care se pot face în spermă, se va consulta bibliografia (79, 96, 110).

Anexă : testosteronul din plasmă și din urină la femeie

Determinarea testosteronului în urină și în plasmă, descrisă la p. 154, a dobîndit o importanță deosebită în diagnosticul hirsutismului și al proceselor virilizante la femeie. Din acest motiv, expunerea ar rămîne incompletă dacă nu s-ar insista asupra acestor date, importante din punct de vedere practic. În tabelele XXVII, XXVIII sînt redate valorile testosteronului atît la femeia sănătoasă, cît și într-o serie de endocrinopatii.

Valorile normale în plasmă și în urină sînt semnificativ mai mici decît la bărbat (compară și cu tabelele XXIII, XXIV). În eliminarea testosteronului, la femeia matură din punct de vedere sexual, cu activitate menstruală, nu par să existe modificări remarcabile dependente de vîrstă. Se constată însă uneori, după o menopauză, o ușoară scădere în concentrația testosteronului urinar (8). O atenție deosebită necesită faptul că, la femeia cu activitate menstruală, concentrația testosteronului în plasmă (tabelul XXVII) și în urină (139) este supusă unor oscilații ciclice. Ca și în plasmă, se constată, în timpul și după menstruație o concentrație minimă de testosteron în urină. Concentrația maximă apare înainte sau în timpul ovulației. În unele cazuri apare un al doilea vîrf în timpul fazei luteale. Această evoluție fazică a eliminării testosteronului merge astfel în paralel cu eliminarea estrogenilor. Gestația scade eliminarea de testosteron. Epitestosteronul are aproximativ aceleași variații.

Ovarul și CSR reprezintă la femeie principalele surse ale testosteronului circulant plasmatic. După ovariectomie și corticosuprarenalectomie valorile scad considerabil (tabelul XXVII). S-a mai atras atenția (vezi p. 152) asupra concentrației mai mari de androstendion plasmatic la femeie (tabelul XXIII) față de bărbat, și asupra originii parțiale a testosteronului urinar din precursori convertiți la periferie în testosteron (vezi și fig. 41). Independent de acest fapt, s-a demonstrat însă, că la toate femeile cu simptome mai mult sau mai puțin marcate de masculinizare, testosteronul era crescut nu numai în plasmă, ci și în urină (tabelele XXVII, XXVIII). Trebuie relevată, în mod deosebit,

TABELUL XXVII

Concentraţia de testosteron în plasmă la femeie

Număr (vîrstă în ani)	Diagnostic	Testosteron (µg/100 ml)	Autori
67 (19–40)	Normale	$\bar{x}$ 0,101 (0,02–0,31)	*Burger* şi colab. [22] *Forchielli* şi colab. [42] *Hudson* şi colab. [64] *Lamb* şi colab. [80] *Lobotsky* şi colab. [84] *Riondel* şi colab. [102]
12 (19–38)	Normale : postmenstrual	$\bar{x}$ 0,047 S.A. ± 0,01	*Lobotsky* şi colab. [84]
16 (19–38)	Normale : în timpul ovulaţiei	$\bar{x}$ 0,061 S.A. ± 0,018	
22 (19–39)	Hirsutism idiopatic	$\bar{x}$ 0,29 (0,04–0,94)	*Burger* şi colab. [22] *Dignam* şi colab. [31] *Forchielli* şi colab. [42]
4 (?)	Hirsutism idiopatic, tratat cu Δ^4–E	$\bar{x}$ 0,10 (0,02–0,16)	*Forchielli* şi colab. [42]
3 (?)	Sindrom Stein-Leventhal înainte de rezecţie după rezecţia de sfenoid	 $\bar{x}$ 0,63 $\bar{x}$ 0,23	*Forchielli* şi colab. [42]
20 (18–39)	Ovar polichistic Hirsutism înainte după 1 000 U. de HCG intravenos	 $\bar{x}$ 0,45 $\bar{x}$ 0,61	*Dignam* şi colab. [31]
1 (25)	Sindrom adrenogenital sub ACTH sub prednison	0,59 1,44 0,25	*Burger* şi colab. [22]
8 (?) 5 (?)	Ovariectomie Ovariectomie şi adrenalectomie	$\bar{x}$ 0,032 $\bar{x}$ 0,013	*Riondel* şi colab. [102]

concentraţia semnificativ crescută de testosteron plasmatic şi urinar la femeile cu hirsutism idiopatic. Eliminarea de testosteron este crescută şi în alopecia difuză, a cărei patogenie nu este încă cunoscută (tabelul XXVIII).

Concentraţii mult crescute de testosteron se găsesc la bolnavii cu sindrom adrenogenital (SAG). Cantităţi extrem de mari de testosteron urinar se observă în tumori virilizante ale CSR şi ovarului. Faptul că testosteronul plasmatic poate fi crescut prin administrarea de ACTH în SAG şi prin administrare de HCG intravenos în sindromul Stein-Leventhal (tabelul XXVII) îndreptăţeşte speranţa găsirii unui procedeu de diagnostic care să permită diferenţierea surselor posibile de testosteron (CSR sau ovar).

TABELUL XXVIII

Eliminarea urinară a testosteronului şi a epitestosteronului la persoane de sex feminin

Număr (vîrstă, în ani)	Diagnostic	Testosteron (µg/24 ore)	epi-T (µg/24 ore)	Autori
19 (19–63)	Normale	$\bar{x}$ 7,9 (3,5–18)		*Brooks* [20] *Camacho* şi *Migeon*[24] *Vermeulen* şi *Verplancke* [128]
4 (22–35)	Normale	$\bar{x}$ 10 (4–18)		*Voigt* şi colab. [129]
12 (22–68)	Normale	$\bar{x}$ 8,6 (3,0–14,2)		*Morrer-Fargas* şi *Voigt*[91]
4 (21–32)	Normale		$\bar{x}$ 36 (27–53)	*Brooks*[20]
1 (25) 1 1	Normală Normală Normală		17,4 ; 19,2 4,4–14,0 2,0–9,4	*Tamm.* Laboratorul de hormonologie al Clinicii a II-a medicale, Hamburg (nepublicat)
(4 săpt.) 1 ($6^{1}/_{2}$) 1 (14)	S. adrenogenital S. adrenogenital S. adrenogenital	4,8 47,3 86,4		*Camacho* şi *Migeon* [24]
(3 zile) (6 zile)	S. adrenogenital S. adrenogenital	100 87		*Futterweit* şi colab.[44]
(42)	Tumoare virilizantă de C.S.R. postoperator	1 200 ; 1 400 4,0		*Futterweit* şi colab.[44]
2 (25, 33)	S.Stein-Leventhal	68 ; 319		*Futterweit* şi colab.[44] *Ibayashi* şi colab.[66]
1 (24)	Arrhenoblastom	183		*Rosner* şi colab.[104]
12 (18–32)	Hirsutism idiopatic	$\bar{x}$ 45,2 (12–112)		*Futterweit* şi colab.[44] *Ibayashi* şi colab.[66] *Rosner* şi colab.[104] *Vermeulen* şi *Verplancke*[128]
19 (20–34)	Hirsutism idiopatic	$\bar{x}$ 22,0 (12,2–42,2)		*Apostolakis* şi colab.[137]
30 (23–58)	Alopecie difuză	$\bar{x}$ 17 (4,4–36,7)		*Apostolakis* şi colab.[8]

Bibliografie

1. *Aakvag, A., A. A. Hagen, K. B. Eik-Nes:* Biosynthesis in vivo of testosterone and Δ 4-androstenedione from dehydroepiandrosterone-sodium sulfate by the canine testis and ovary. Biochim. biophys. Acta 86 (1964), 622.
2. *Acevedo, H. F., L. R. Axelrod, E. Ishikawa, F. Takaki:* Steroidogenesis in the human fetal testis. J. clin. Endocr. 21 (1961), 1611.
3. *Acevedo, H. F., J. W. Goldzieher:* Metabolism of (4-^{14}C)-4-androstene-3, 17-dione by normal human prostatic tissue. Biochim. biophys. Acta 82 (1964), 118.
4. *Albert A., L. O. Underdahl, F. Greene, N. Lorenz:* Male hypogonadism, IV. Proc. Mayo Clin. 29. (1954), 131.
5. *Ahmad, N., W. I. Morse:* Metabolites of tritiated testosterone in healthy men. Canad. J. Biochem. 43 (1965), 25.
6. *Apostolakis, M.:* The effect of oral administration of norethisterone in oligospermic males. Acta endocr. (Kbh.) 37 (1951), 75.
7. *Apostolakis, M., K. D. Voigt:* Gonadotropine. Thieme, Stuttgart 1965.
8. *Apostolakis, M., F. Ludwig, K. D. Voigt:* Testosteron, Östrogen- und Gonadotropin-Ausscheidung bei diffuser weiblicher Alopecie. Klin. Wschr. 43 (1965), 9.
9. *Axelrod, L. R., N. T. Werthessen:* Blood as a site for the conversion of the steroid hormones. Endocrinology 68 (1961), 180.
10. *Baggett, B., L. L. Engel, L. Balderas, G. Lanman, K. Savard, R. I. Dorfman:* Conversion of C^{14}-testosterone to C^{14}-estrogenic steroids by endocrine tissues. Endocrinology 64 (1959), 600.
11. *Baillie, A. H., M. Niemi, M. Ikonen:* 3 β-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the human foetal testis. Acta endocr. (Kbh.) 48 (1965), 429.
12. *Baulieu, E. E., P. Robel:* Androst-5-ene-3 β, 17 β-diol-17 α^3H to testosterone-17 α-^{3}H in vivo. Steroids 2 (1963), 111.
13. *Baulieu, E. E., P. Mauvais-Jarvis:* Studies on testosterone metabolism, I u. II. J. biol. Chem. 239 (1964), 1569; 1578.
14. *Barlow, J. J.:* A sensitive method of high specificity for determination of urinary estrogens. Analyt. Biochem. 6 (1963), 435.
15. *Bloch, E., Tissenbaum, K. Benirschke:* The conversion of (4-^{14}C)-progesterone to 17-α-hydroxyprogesterone, testosterone and 4-androstene-3, 17-dione by human fetal testes in vitro. Biochim. biophys. Acta 60 (1962), 182.
16. *Bloch, E.:* Metabolism of 4-^{14}C- progesterone by human fetal testis and ovaries. Endocrinology 74 (1964), 833.
17. *Boccabella, A. V.:* Reinitiation and restoration of spermatogenesis with testosterone propionate and other hormones after a long-term posthypophysectomy regresion period. Endocrinology 72 (1963), 787.
18. *Bowen, P., C. S. N. Lee, C. J. Migeon, N. M. Kaplan, P. J. Whallay, V. A. MacKusick, E. C. Reifenstein:* Hereditary male pseudohermaphroditism with hypogonadism, hypospadia, and gynecomastia. Ann. intern. Med. 62 (1965), 252.
19. *Breuer, H.:* Vergleichende Untersuchungen über die Aromatisierung neutraler Steroide beim Menschen. Acta endocr. (Kbh.), 40 (1962), 111.
20. *Brooks, R. V.:* A method for the simultaneous estimation of testosterone and epitestosterone in urine. Steroids 4 (1964), 117.
21. *Brooks, R. V., G. Giuliani:* Epistosterone: Isolation from human urine and experiments on possible precursors. Steroids 4 (1964), 101.

21. a. *Brownie, A. C., H. van der Molen, E. E. Nishizawa, K. B. Eik-Nes:* Determination of testosterone in human peripheral blood using gas-liquid chromatography with electron capture detection. J. clin. Endocr. 24 (1964), 1 091.

Metabolismul

de H. **BARTELHEIMER**, Hamburg

Dificultatea explorării funcţiilor metabolice constă în aceea că nu se testează comportarea *unui* organ sau a unui sistem de organe, ci o stare metabolică generală, care, în condiţii fiziologice, este menţinută stabilă, mai ales prin mecanisme hormonale. Din această cauză, aprecierea şi interpretarea datelor şi a proceselor în dezvoltare constatate nu trebuie să se limiteze doar la procesele metabolice. Analiza mecanismelor deviate de la normal sau cu efecte compensatoare, care dirijează aceste procese metabolice, devine deci o obligaţie cu valoare egală, care, din punct de vedere terapeutic, poate avea consecinţe decisive. Deoarece este necesar ca echilibrul metabolic să fie restabilit şi ca ansamblul de mecanisme reglatoare să revină la normal, trebuie efectuate cercetări nu numai din punctul de vedere al proceselor metabolice, inclusiv gastroenterologice şi de nutriţie, ci şi din punct de vedere endocrinologic*.

Comportarea unei constante metabolice, ca şi aceea a unor metaboliţi în timpul unei probe de încărcare funcţionale nu reprezintă, în general, numai expresia activităţii unei glande endocrine, respectiv a hiper- sau hipoactivităţii ei. Concomitent sînt solicitate atît mecanismele antagoniste, cît şi cele sinergice. După cîte cunoaştem astăzi, au un rol complementar atît procesele de activare, cît şi cele de inactivare a celor mai diverse substanţe active, cît şi procesele enzimatice.

În clinică necesită explorări mai amănunţite, în primul rînd, procesele generatoare de energie. Din această cauză, cel mai mare interes îl prezintă *metabolismul hidraţilor de carbon*. În acelaşi timp însă, nu trebuie neglijat *metabolismul lipidelor* şi al *proteinelor*, chiar dacă ultimului îi revine mai mult un rol plastic în metabolism. În această privinţă se obţin informaţii prin cercetări asupra metabolismului azotat. Tocmai în această direcţie însă sînt insuficiente posibilităţile testelor funcţionale. Şi din acest motiv diagnosticul funcţional utilizează, în mod deosebit, analiza metabolismului hidraţilor de carbon, întrucît metabolitul adecvat, glucoza, poate fi ușor determinat. Modificările glicemiei duc, de altfel, și clinic la simptome evidente, chiar la situații amenințătoare pentru viață, ca în hipoglicemia pronunțată. Acest lucru nu este valabil în aceeași măsură pentru decompensarea bilanțului lipidelor sau al proteinelor.

---

* Vezi şi *Reinwein* şi *Bartelheimer* în *Dennig :* Lehrbuch der inneren Medizin, 1966, vol I, p. 314 şi următoarele.

În strînsă legătură cu cele de mai sus se situează *funcțiile* dominante privind *metabolismul apei* și *al electroliților*. În acest domeniu, explorările în vederea stabilirii bilanțului sînt de semnificație egală cu probele de încărcare, iar din punctul de vedere al diagnosticului sînt uneori chiar mai valoroase. Cu deosebire metabolismul calciului, potasiului și sodiului au căpătat o poziție centrală în cele mai diverse domenii ale medicinei.

Metabolismul calciului și al fosfatului se explorează prin probe funcționale ale suprarenalelor și ale tractului gastrointestinal, iar al potasiului, în primul rînd prin probe renale și suprarenale, iar cel al sodiului în mod deosebit prin probe funcționale ale glandelor suprarenale.

Tulburările metabolice determinate de modificarea activității unor enzime, ca în porfirie, fenilcetonurie, alcaptonurie și altele, spre a denumi cîteva din ele, trebuie ca din considerente metodologice — cu tot locul central ce le revine — să fie explorate prin probe aparținînd acelor organe în care apar manifestările lor principale.

Este de la sine înțeles, că, *în principiu, explorările metabolismului se efectuează numai în condiții comparabile,* și cînd este posibil, și în situații analoge. Aceasta înseamnă că în ziua care precedă examenul este necesar să existe condiții normale în ce privește alimentația, activitatea corporală, ingestia de lichide, somnul etc. În special este important ca conținutul în hidrați de carbon al regimului alimentar să fie în limitele obișnuite (150—250 g hidrați de carbon). Această condiție este frecvent încălcată. Din această cauză se constată unele nepotriviri, în comparație cu controale ulterioare, cu alte cuvinte cu explorări efectuate în timp. Din aceleași considerente este indicat ca aceste explorări să fie efectuate pe nemîncate și în același moment al zilei (ritmicitate). Este de la sine înțeles că medicul trebuie să se asigure că substanțele care se administrează oral în probele de încărcare au fost în mod efectiv ingerate de bolnav și că nu au fost vomitate. Tocmai în această privință medicul se poate ușor înșela. Natural, trebuie să fie excluse diverse tulburări, care pot influența resorbția. Este de la sine înțeles că rezecția gastrică, dilatația esofagiană, cardiospasmul sau atonia gastrică creează condiții modificate de asimilare, față de cele fiziologice.

Coeficientul de eroare a fiecărei metode în parte trebuie întotdeauna avut în vedere. Repetarea explorărilor se va efectua cu aceeași metodă. Desigur că, în general, mărimea coeficientului de eroare va fi mai mică decît aceea a variațiilor fiziologice ale probelor de încărcare.

În multe din situațiile care sînt cercetate, explorarea statică, adică aprecierea determinărilor dintr-un singur moment al metabolismului respectiv, permite să tragă concluzii importante : hipoglicemie, hiperglicemie, anomalii ale nivelului K, Na sau Ca, devieri de pH către acidoză sau alcaloză.

Metabolismul hidraților de carbon

În principiu, trebuie diferențiate aici stările metabolice și clinice opuse ale diabetului zaharat și hipoglicemiei spontane, care pot fi recunoscute prin determinarea glicemiei. Ambele stări pot să apară în cele mai diferite tulburări ale mecanismelor de reglare. Din această cauză, noi am adăugat noțiunii de boală metabolică și noțiunea de boală de reglare, spre a exprima astfel necesitatea de a întreprinde explorări în această direcție. Pentru a clasifica judicios dereglările metabolismului glucozei, sînt necesare cîteva observații prealabile.

Determinări care servesc drept puncte de plecare, ca glicemia pe nemîncate, prezența sau absența glicozuriei, ca și simptome clinice, obiective sau subiective oferă importante elemente de diagnostic, dar numai explorarea globală a metabolismului hidraților de carbon permite să se aprecieze, în deplină cunoștință de cauză, în ce domeniu trebuie încadrată dereglarea existentă, furnizînd frecvent concomitent și date asupra extensiunii ei. Cel mai bine această explorare se efectuează prin proba de încărcare cu glucoză * sau, ca variantă, prin proba prelungită Staub-Traugott. Proba de încărcare cu glucoză constituie fundamentul diagnosticului funcțional al metabolismului hidraților de carbon ; abia în funcție de rezultatele obținute cu această probă se vor întreprinde cercetări cu metode speciale.

Pentru orientarea inițială, dar și pentru aprecierea unor modificări mai tardive, este mai sigură determinarea glicemiei matinale, recoltată pe nemîncate. Determinări efectuate în cursul zilei, cel mai bine la intervale de 2 ore (curbă sau profil diurn) în condiții de internare, ca și în condițiile unei zile de muncă obișnuite, permit o apreciere a comportării în condiții fiziologice. Ele decelează oscilații anormale ale glicemiei, putînd să evidențieze, mai ales, o tendință la hipoglicemia spontană o dată cu ivirea nopții. Aceste determinări sînt deosebit de valoroase nu numai pentru diagnostic, ci în special în vederea aprecierii valorii sau a justeței terapiei administrate. Numai determinarea acestui profil diurn al glicemiei poate arăta dacă a fost atins scopul de a evita oscilații ale glicemiei, care depășesc limitele fiziologice.

Eu nu am fost niciodată de acord că, în vederea controlului compensării diabetului, glicemia determinată postprandial este mai adecvată decît cea obținută

---

* Proba hiperglicemiei provocate (*N. R.*).

pe nemîncate. Variații ale încărcărilor din tot timpul zilei, ca diversitate a alimentației, influențe emoționale sau activitate corporală, care inevitabil survin cînd priza de sînge este mai tardivă, pot determina ușor oscilații mai mari față de comportarea obișnuită, decît determinările obținute dimineața, îndată după trezirea din somn. Altfel, o tendință la hipoglicemie cu greu ar putea fi vreodată sesizată. Glicemia pe nemîncate, pe cît posibil într-un anumit moment al zilei, exprimă altceva decît glicemia determinată după micul dejun ; ultima însă poate fi deosebit de valoroasă pentru controlul posibilității de compensare.

Diabetul zaharat și prediabetul *

Patogenie și fiziopatologie

Se vor schița aici doar cîteva puncte de vedere, care sînt importante pentru punerea diagnosticului. După concepția orientată descriptiv ca mare boală metabolică, a urmat cea care acordă mai multă valoare factorilor etiologici, ca boală de reglare ; prima concepție punea accentul pe simptome, iar a doua, pe factorii determinanți. De la cercetările lui *Mehring* și *Minkowski* nu mai există nici o îndoială că rolul determinant revine unei carențe de insulină sau, după cum se spune astăzi mai corect : o carență de insulină activă. Întotdeauna deci în diabet există o carență absolută sau relativă de insulină. Înțelegerea sindromului clinic la fiecare bolnav în parte se obține însă dacă se explorează nu numai componenta endocrină, ci și toate dereglările parțiale ale metabolismului. Efectele acestor dereglări permit înțelegerea atît a sindromului precoce, cît și a celui tardiv. Nici o altă boală metabolică nu prezintă aspecte atît de proteiforme. Acestea trebuie să fie evidențiate în toate particularitățile lor. Din această cauză este insuficient ca explorările să se limiteze numai la analiza comportării glicemiei și a apariției sau a variațiilor glicozuriei, deoarece acestea dau o imagine mult prea superficială a dereglărilor existente. Metabolismul lipidelor și al proteinelor necesită, de asemenea, atenția noastră. S-ar merge însă prea departe, dacă s-ar încerca aici să se analizeze aceste interrelații.

Dar cel puțin cîteva constante din acest domeniu, trebuie să fie explorate, dacă medicul vrea să înțeleagă ceva din particularitățile unui asemenea bolnav.

În primul rînd, o *trecere în revistă* care are drept punct de plecare carența absolută sau relativă de insulină și *care caracterizează situația patogenică.*

Cauzele stărilor de carență insulinică în diabetul zaharat :

1. Carență absolută de insulină după excluderea traumatică sau diminuarea funcției celulelor insulare (operație, leziuni pancreatice prin traumatism acut sau procese distructive inflamatorii, respectiv vasculare).

---

* În colaborare cu *J. Kühnau* jr.

2. Carenţa relativă de insulină prin hiperfuncţie patologică a sistemelor antagoniste insulinei :

a) în boli endocrine (Cushing, acromegalie, hipertiroidism, feocromocitom) ;

b) într-o capacitate de adaptare insuficientă pentru formarea de insulină în sistemul celulelor B („diabet prin hiperfuncţie", diabetul juvenil şi diabetul vîrstnicilor) ;

c) aport iatrogen exogen excesiv de glucocorticoizi („diabet steroidic").

3. Carenţa de insulină activă ca urmare a neutralizării prin anticorpi antiinsulinici (numai la diabetul tratat cu insulină eterologă).

Dacă se interpretează în acest mod corelaţiile, devine atunci clar cît de importantă este cercetarea factorilor diabetogeni şi este evident că determinarea, devenită astăzi posibilă, a insulinei libere permite numai în anumite cazuri incriminarea carenţei de insulină drept momentul cauzal central.

Cu totul altfel stau lucrurile în privinţa demonstrării fenomenului de unire a insulinei cu anticorpii antiinsulinici, ducînd la neutralizarea acţiunii insulinei. Acest fenomen se poate manifesta în cursul terapiei cu insulină a diabetului, constituind aşa-numita rezistenţă la insulină, cînd apar cazuri particulare de rezistenţă specifică de specie, cu lipsa de răspuns la tratamentul cu insulina de provenienţă bovină şi cu răspuns favorabil la insulina de provenienţă porcină (33). După cîte ştim noi astăzi, asemenea fenomene nu au nimic comun cu apariţia spontană a diabetului.

După *Berson* şi *Yalow* (5), într-un tratament cu insulină suficient de îndelungat apar, sistematic, în plasmă anticorpi care se cuplează cu insulina. Aceşti anticorpi pot fi decelaţi cel mai devreme după 5 săptămîni, chiar şi la nediabetici (tratament cu şocuri insulinice). De obicei, acest efect al anticorpilor este de proporţii reduse şi nu perturbează terapia.

Cu totul altfel se caracterizează aşa-numita „alergie insulinică", care de cele mai multe ori, determină reacţii locale la locul de injectare şi mult mai puţin reacţii generale. Uneori, apar fenomene alergice faţă de substanţele adăugate la insulină în preparatul utilizat, ca de exemplu substanţele care dau proprietatea de depozit. În astfel de cazuri, diminuarea efectului insulinic asupra glicemiei este extrem de diferit.

O tehnică greşită a efectuării injecţiilor de insulină la diabetici joacă, de asemenea, un rol în tulburările de resorbţie tisulară a insulinei, care au drept consecinţă o absenţă a efectului hipoglicemiant. Bineînţeles, acest lucru poate fi uşor recunoscut prin administrarea intravenoasă a insulinei.

Cercetări experimentale *in vivo* la animale, şi *in vitro* ca şi observaţii clinice la om au arătat că activitatea serică antagonistă faţă de insulină este condiţionată de prezenţa concomitentă a substanţelor active din hipofiza anterioară şi corticosuprarenale, în primul rînd STH şi cortizol (34).

În diabetul veritabil, pentru care modelul cel mai simplu este reprezentat de diabetul vîrstnicilor, nu este determinantă o carenţă primară de insulină. Chiar la glicemii crescute se constată în plasmă insulină suficientă, predominant inactivă biologic „legată", la care nici un aport de glucoză nu poate modifica nimic. În mod evident, în cazul de față, concomitent cu conservarea producției de insulină, coexistă o dereglare în mecanismul de transformare a ambelor forme de insulină, problemă asupra căreia se va reveni mai pe larg mai departe.

Vallance-Owen și colab. (69—72), au descoperit o substanță care migrează electroforetic cu serumalbumina și din această cauză a fost denumită de ei „antagonist synalbumin". La hipofizeotomizați și adrenalectomizați, această substanță a fost găsită în cantitate mai mică, iar la acromegali, în cantitate crescută, Este posibil ca această substanță să fie identică cu lanțul B al insulinei.

Tabloul clinic al diabetului hiperfuncțional (3), la care de mult s-a bănuit o activitate diabetogenă endocrină crescută, pare să corespundă acestei situații. *Pfeiffer* (51), este de părere că deosebirea dintre diabetul juvenil și cel al vîrstnicilor constă în viteza de progresiune a bolii, pînă la apariția insuficienței celulelor B.

Manifestarea diabetului, care după *Vallance-Owen* (71), are probabil la bază un antagonism ereditar dominant sinalbumină-insulină crescut, este dependentă de următorii factori :

1) de perioada de timp în care sistemul insular poate face față solicitărilor crescute ;

2) de situațiile în care un aparat insular genetic de capacitate redusă este supus unui efort crescut din partea sistemului hipofiză anterioară-corticosuprarenale (perioade de creștere, infecții, pubertate, graviditate, menopauză) ;

3) de aportul iatrogen de cortizon.

Interesant este faptul că substanța antagonistă (sinalbumina) nu prejudiciază *in vitro* acțiunea insulinei asupra țesutului gras. Ca atare, ar trebui ca nici *in vivo* transformarea hidraților de carbon în grăsime să nu fie dereglată. *Vallance-Owen* și colab. (69, 71, 72), afirmă din această cauză : diabeticii grași devin grași, tocmai din cauza diabetului lor. Întrucît modificări diabetice angiopatice apar frecvent încă înaintea unei dereglări manifeste a metabolismului hidraților de carbon, s-a cercetat conținutul seric în sinalbumină la diabeticii din această categorie (70). Astfel, din 28 de pacienți cu infarct s-au găsit 19 sinalbuminopozitivi și numai 6 (P mai mic de 0,001) din 28 de persoane de aceeași vîrstă, care au constituit lotul de control. Aceasta ar însemna că, de fapt, tromboza coronariană în asemenea cazuri constituie un simptom clinic precoce al unui proces metabolic modificat în direcția diabetului.

Apariția diabetului pe baza unui catabolism insulinic anormal de crescut este contestată. *Mirsky* (43), a izolat din diverse organe (ficat, rinichi, pancreas, testicule) o substanță enzimatică termolabilă, așa-numita insulinază. La diabetici, insulinaza a fost găsită în cantitate crescută. Este îndoielnic că acestui mecanism îi revine vreun rol în diabetul uman, după cum reiese din faptul că, la diabeticii netratați cu insulină, insulina marcată cu ^{131}I nu este consumată mai repede decît la persoanele din lotul de control.

Pentru înțelegerea acțiunii insulinei sînt concludente unele fapte mai noi. La persoanele sănătoase din punct de vedere metabolic, aflate în carență alimentară, insulina circulă predominant în formă biologic inactivă („insulină legată", „complex insulinic", „insulină atipică"). Creșterea postprandială a glicemiei determină, pe o cale încă necunoscută, transformarea unei părți a insulinei legate în „insulină liberă", care posedă întreaga activitate metabolică ; concomitent se secretă insulină liberă de către celulele β ale pancreasului. Cînd glicemia a revenit la normal, se pune în evidență un val de insulină legată, care cu siguranță, a fost retransformată în ficat în această formă inactivă.

Reacțiile dintre secreția de insulină, transportul de insulină și forma ei sînt arătate în fig. 45. Raportul dintre insulina liberă și cea legată determină situația metabolică (1).

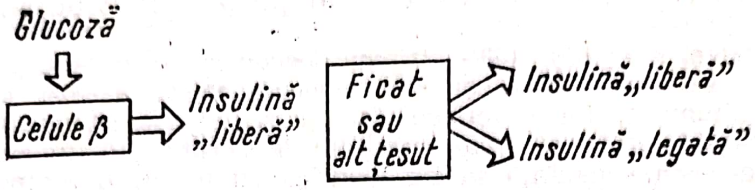


Fig. 45. — Corelațiile dintre secreția de insulină, transportul de insulină și forma insulinei (după Antoniades și colab.).

Transformarea reciprocă de insulină și complex insulinic ar trebui să aibă următoarele obiective :

1) reglarea de finețe a activității biologice a insulinei ;

2) reducerea activității insulinei în starea de post prelungit ;

3) efect de depozit al rezervelor de insulină legată, care să fie disponibilă rapid în caz de creștere bruscă a glicemiei.

Această scurtă trecere în revistă este suficientă spre a oferi o imagine a felului în care astăzi sînt priviți *factorii de reglare în diabet*. De curînd, *Pfeiffer* (51), a expus părerile actuale valabile în această problemă, ca și punctele de vedere care rezultă.

Înainte de a expune metodele de diagnostic disponibile, este necesar să se clarifice un complex de probleme, care astăzi este mult discutat, și anume explorarea *prediabetului*.

Cercetările asupra insulinei și asupra antagoniștilor ei, nașterile de copii hiperponderali adesea cu ani înaintea apariției manifestărilor de diabet, dar mai ales apariția într-un stadiu precoce de nefro- și angiopatii, împreună cu tara familială ereditară furnizează argumente puternice în această direcție, atunci cînd diagnosticul funcțional uzual nu dă rezultate. Tabelul XXIX modificat după *Creutzfeldt* (15), redă aceste date.

Diagnosticul clinic al diabetului

Insulina face parte din acele substanțe care nu au nici un efect asupra aspectului somatic, astfel încît excesul sau carența nu arată vreo modificare a habitusului. Despre preponderența vreunui anumit tip constituțional nu se poate vorbi, doar forme de diabet extrainsular, de tip Cushing sau de tip acromegalie, sau hipertiroidia pot oferi indicații. Rubeoza accentuată trezește suspiciunea de diabet ; bineînțeles însă că semnele care fac pe medic să se gîndească la diabet sînt semnele de decompensare ca : polidipsia, poliuria, tendința la scădere în greutate și exicoza, ca și complicațiile tipice : plăgi care nu se vin-

TABELUL XXIX

Date obiective în prediabet şi diabet

Stadiul	Predispoziţie	Glicozurie, hiperglicemie	Teste de toleranţă	Nefro-şi angiopatie	Embriopatie (naştere de copii hiperponderali)	Insulina crescută în plasmă	Antagonistul insulinei crescut
Prediabet	Diabet la părinţi, purtători de gene	–	–	(+)	+	+	+
Diabet latent	Diabet la părinţi, purtători de gene	–	+	+	+	+	+
Diabet manifest juvenil	Diabet la părinţi, purtători de gene	+	+	+	+	–	+
Diabet manifest la vîrstnici	Diabet la părinţi, purtători de gene	+	+	+	+	+	+

decă, apariţia de necroze periferice, în special la nivelul membrelor inferioare, pruritul vulvar. Aceste semne determină un tablou atît de caracteristic, încît aproape că nu lasă loc îndoielii asupra existenţei unui diabet zaharat, dar abia evidenţierea tulburărilor metabolice tipice confirmă diagnosticul, iar controalele efectuate un timp mai îndelungat dau certitudinea diagnosticului.

Diagnosticul funcţional

Toate procedeele utilizate în clinică se limitează în special la urmărirea felului în care se comportă glicemia în timpul diferitelor probe de încărcare. Deşi glicozuria este urmărită în timpul probelor de încărcare, cantitatea de glucoză din urină nu permite să se tragă concluzii sigure, deoarece datele asupra comportării metabolismului intermediar sînt dependente de pragul renal pentru glucoză. Pentru a reda mărimea ei aproximativă, pentru scopuri practice, este de obicei suficientă confruntarea glicemiei cu glicozuria din 24 de ore. Aproape că nu se mai utilizează în ultimii ani metode speciale în acest domeniu.

Indicaţii metodologice asupra procedeului preferat în prezent se găsesc într-o scurtă anexă la sfîrşitul acestui capitol (p. 208), în special în măsura în care este necesară determinarea altor metaboliţi.

Proba orală simplă de încărcare cu glucoză

Metodă. După priza de sînge matinală în vederea determinării glicemiei pe nemîncate, se administrează oral 100 g glucoză (sau 1,75 g glucoză/kilocorp de greutate ideală, corespunzătoare înălţimii) în 250 ml apă (uşoară greaţă !). Apoi se recoltează sînge după 30, 60, 90, 120 și 180 de minute, în vederea dozării glicemiei.

În mod normal, glicemia nu trece de 180 mg $^0/_0$, iar după 90—120 de minute se ajunge la valoarea inițială, valorile mai tardive indicînd în ce măsură există tendința la hipoglicemie. De asemenea, nu trebuie să apară glicozurie în proba de încărcare. În fig. 46 se redă, după *Oberdisse* și colab. (46), modul în care oscilează glicemia în timpul acestor probe.

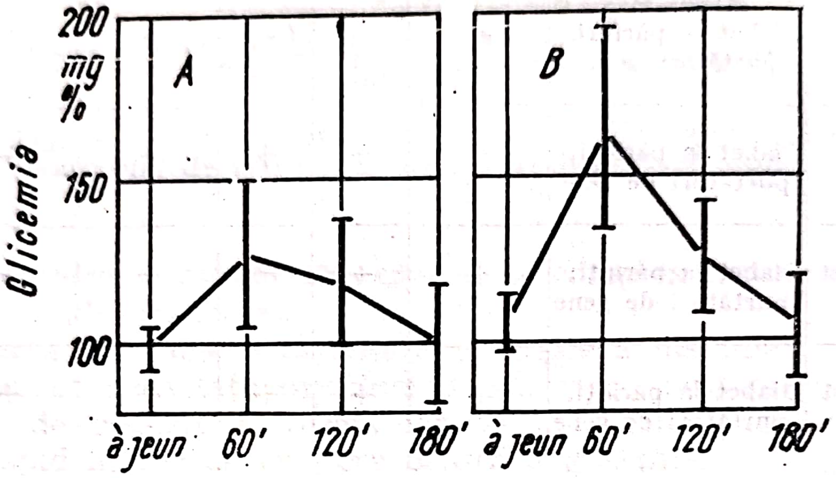


Fig. 46. — A — Proba orală simplă de încărcare cu glucoză, la un grup de 31 de femei sănătoase (valorile medii și devierile standard). B — Testul de toleranță la cortizon-glucoză la același grup (1,75 g glucoză/kilocorp de greutate ideală, diluată în 250 ml apă. Metoda de determinare a glicemiei: Hagedorn/Jensen). [Din: *K. Oberdisse, H. Blank* și *K. A. Hüter:* Klin. Wschr. 40 (1962), 446].

Rezultatul probei de încărcare poate fi falsificat prin: tulburări de resorbție, tulburări endocrine (hiperfuncția hipofizei anterioare și a corticosuprarenalei), tulburări psihice, sindrom de malabsorbție, rezecție gastrică (aspect diabetic al curbei), perioada menstruală și *stress* psihic. Deoarece activitatea musculară amplifică asimilarea periferică a glucozei și determină o diminuare complementară a glicemiei, este necesar ca, în timpul probei, pacientul să păstreze un repaus fizic (culcat în pat sau stînd pe scaun). Într-un metabolism normal, starea de graviditate, de asemenea, poate deplasa curba probei de încărcare spre zona diabetică (vezi și p. 185).

Există indicații asupra faptului că administrarea orală a glucozei intensifică, în măsură mai mare decît administrarea intravenoasă, revărsarea insulinei prin mecanisme de contrareglare. Creșterea secreției de insulină este desigur stimulată nu numai pe cale directă de concentrația glucozei sanguine, ci se adaugă, în același timp, rolul mijlocitor al secretinei mucoasei intestinului subțire (40 *a*).

Proba orală dublă de încărcare cu glucoză, după Staub și Traugott

Această probă, mai laborioasă decît proba simplă, este încă foarte răspîndită în țările de limbă germană, în care a și fost descrisă inițial. Valoarea ca probe funcționale a ambelor metode este aproximativ egală, pentru ambele acţionînd aceîaşi factori de eroare. În proba de încărcare dublă, creşterea în mod normal mai redusă a glicemiei după administrarea celei de a doua doze de glucoză (egală cu prima doză) exprimă acţiunea de contrareglare determinată de secreţia mărită de insulină provocată de prima doză (efect Staub). Tendinţa la hipoglicemie devine, de obicei, evidentă numai dacă se prelungeşte cercetarea pînă la 240 de minute, prin recoltarea a două prize suplimentare de sînge la un interval de 30 de minute. Noi recomandăm să se efectueze sistematic aceste recoltări suplimentare.

Metodă. După recoltarea de sînge în vederea determinării glicemiei pe nemîncate, persoana supusă probei bea, în decurs de 2 minute, 50 g glucoză diluată în 100 pînă la 250 ml apă. Prizele următoare se recoltează după 30, 60 şi 90 de minute. După recoltarea prizei la 90 de minute, se administrează a doua porţie de glucoză de 50 g, apoi se efectuează noi prize de sînge, la interval de cîte 30 de minute. În descrierea originală durata totală a probei este de 180 de minute, iar după modificarea noastră, de 240 de minute.

Iniţial s-au recomandat doze mai reduse de glucoză. *Staub* (61), şi *Traugott* (67) preferă 20 g glucoză în 100 ml apă şi constată astfel că se obţine adesea o creştere a glicemiei ca după 60 g de glucoză.

Deoarece soluţia 10% glucoză ar fi resorbită mai bine decît soluţii mai concentrate, se utilizează şi administrarea a 30 g glucoză în 300 ml apă. În acest caz însă, volumul mare de lichid constituie un dezavantaj. În special la pacienţii cu stomac sensibil, pot să apară greaţă, dureri sau chiar stări de colaps. În clinica noastră, se administrează de 2 ori cîte 50 g glucoză într-o soluţie de 50%. Noi sîntem de părerea că este avantajos să se administreze cantităţi mici de lichid şi nu avem impresia că manifestările de intoleranţă apar foarte frecvent.

În S.U.A. au apărut de curînd în comerţ băuturi uşor de ingerat, cu gust de Cola sau de fructe, cu toleranţă excelentă, utilizabile pentru probele orale de toleranţă la hidrocarbonate. Concentratul acestor băuturi cu hidrocarbonate, care pot fi diluate cu sifon înaintea administrării, conţine cantităţi standardizate de hidrolizat de amidon de porumb, uşor resorbabil.

În diabetul cunoscut se poate obţine aspectul tipic diabetic al curbei la proba de încărcare şi cu doze de 20 g glucoză.

După golirea vezicii urinare, înainte de începerea probei, urina se examinează de două ori, la 90 şi la 240 de minute.

Interpretare. În mod normal, primul vîrf indicînd glicemia maximă, nu trebuie să depăşească 180 mg%, iar al doilea 160 mg%. Rezultatele mai multor probe duble de încărcare, care au fost efectuate la aceeaşi persoană, normală din punct de vedere metabolic, au indicat însă valori care depăşeau limitele orientative indicate (2). Ca atare, rezultatul probei este doar parţial reproductibil, în cazuri-limită fiind indicate repetarea şi utilizarea altor probe funcţionale. După *Küchmeister* (32), rezultatul este în mod neîndoielnic patologic abia atunci cînd primul vîrf al glicemiei maxime depăşeşte cu peste 100% valoarea glicemiei pe nemîncate, iar al doilea vîrf îl depăşeşte pe primul cu cel puţin 20%.

Diabetul este improbabil, cînd proba de încărcare prezintă următoarele particularităţi :

a) glicemie normală pe nemîncate ;

b) glicemia maximă sub 180 mg% ;

c) al doilea vîrf al glicemiei maxime mai redus decît primul ;

d) glicemia după 180 de minute egală sau mai mică decît glicemia pe nemîncate.

Intr-un asemenea caz, glicozuria este absentă.

La persoane mai în vîrstă, aproximativ la începutul celui de al 7-lea deceniu de viață, se constată, în mod fiziologic, o creștere mai lentă și mai accentuată a glicemiei după proba de încărcare cu glucoză. Chiar și valoarea glicemiei pe nemîncate poate fi, la acești pacienți, cu 20—30% mai ridicată decît la persoane mai tinere; creșterea glicemiei pe nemîncate în cursul probei de încărcare poate fi de 100%, iar valoarea maximă poate fi obținută abia după 120 de minute. Revenirea glicemiei la normal este întîrziată. Dintr-o astfel de curbă a glicemiei, avînd al doilea vîrf uneori mult crescut, se poate trage în mod eronat concluzia că pacientul are un prediabet sau un diabet latent (49).

Proba intravenoasă de încărcare cu glucoză

Spre a exclude factorii de eroare, care pot apărea din cauza unei resorbții intestinale modificate a glucozei și a altor factori indicați în capitolul referitor la proba orală de încărcare cu glucoză, se poate recurge la proba intravenoasă de încărcare cu glucoză.

Metoda. După prelevarea de sînge pe nemîncate în vederea determinării glicemiei, se administrează 0,5 g glucoză/kilocorp, în soluție de 20% în decurs de 20 de minute. După terminarea administrării, se determină glicemia la 30, 60, 90 și 120 de minute.

Interpretare. Prin administrarea intravenoasă de glucoză se obțin glicemii mai ridicate decît prin administrarea orală. Diabetul ușor prezintă, față de starea de sănătate, în afară de creșterea excesivă a glicemiei, și o scădere mai lentă a glicemiei. În mod normal, trebuie ca valoarea de 180 mg% să nu fie cu mult depășită. Glicemia revine la valoarea inițială după cel mult 90 de minute.

Testul intravenos de toleranță la glucoză, după Conard

Acest test este util pentru a determina *coeficientul de asimilare al glucozei,* care indică devieri tipice de la normal, pe de o parte, în diabetul zaharat cu toleranță redusă la glucoză, iar pe de altă parte, în hipoglicemiile cu toleranță crescută la glucoză. Dintre diferitele metode de calcul, se va expune ca exemplu aceea care permite, cel mai ușor, și unui cercetător neexperimentat stabilirea acestui coeficient de asimilare a glucozei.

Metodă. După recoltarea prizei de sînge pe nemîncate pentru determinarea glicemiei se injectează pacientului aflat în repaus, 0,33 g glucoză/kilocorp, sub formă de soluție 50%, în decurs de 3 pînă la 5 minute. Cantitatea de glucoză necesară poate fi perfuzată și într-o soluție de clorură de sodiu 0,9%, într-un volum total de 150 ml (flacon de perfuzie), printr-un ac cu lumen mare, în intervalul de timp indicat mai sus. Exact după 15 minute de la terminarea perfuziei, iar apoi la intervale de cîte 10 minute (cronometru) se recoltează sînge capilar, uneori pentru două determinări, pînă la 65 de minute de la terminarea perfuziei. Recoltările trebuie să fie efectuate cu maximum de atenție! Rezultatele acestor determinări ale glicemiei se înscriu pe hîrtie semilogaritmică (ordonată), față de durata corectată a timpului (abscisă). Valoarea primei glicemii după terminarea perfuziei se notează la punctul 0 al timpului. Procedîndu-se atent, valorile glicemiei se înscriu conform unei drepte (fig. 47). Recoltarea prizelor de sînge din vena cubitală printr-un ac fixat în vena cubitală, prin care în intervalele dintre recoltări se perfuzează lent o soluție fiziologică de ClNa, ameliorează reproductibilitatea metodei.

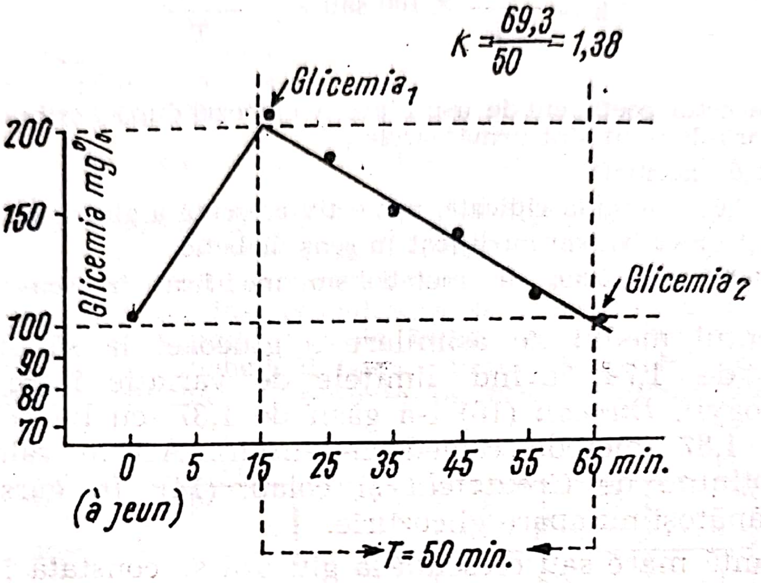


Fig. 47. — Reprezentare grafică a rezultatelor probei intravenoase de încărcare cu glucoză după Conard, la o persoană normală, și calculul coeficientului de asimilare a glucozei (K).

Coeficientul de asimilare a glucozei (k) poate fi calculat din ecuația:

$$Bz_{(t)} = Bz_{(o)}\ e^{-kt}$$

[$B_{z_{(t)}}$ = glicemia la oricare timp *t*, $B_{z_{(0)}}$ = glicemia imediat după terminarea perfuziei].

Dacă se inserează „timpul de înjumătățire“ (T) al scăderii glicemiei, adică timpul în care glicemia scade la jumătate față de valoarea inițială (0) sau de o anumită altă valoare determinată, se obține [pentru $Bz_{(T)} = \frac{1}{2}\ Bz_{(o)}$]:

$$\frac{1}{2}\ Bz_{(o)} = Bz_{(o)}\ e^{-kT}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-kT}$$

$$-\ kT = \ln \frac{1}{2}$$

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0{,}693}{T}$$

În mod obișnuit valoarea k se înmulțește cu 100 spre a obține nivelul procentual al scăderii glicemiei pe minut.

$$k = \frac{0,693}{T} \times 100 \text{ sau } k = \frac{69,3}{T}$$

Valorile acestui coeficient de asimilare a glucozei după *Scriba* și *Schwarz* (59), (metoda Hagedorn-Jensen) sînt următoarele :

k = 1,4—2,0 : normal
k = peste 2,0 : toleranță ridicată, respectiv crescută a glucozei
k = sub 1,1 : metabolism modificat în sens diabetic
k = 1,1—1,25 : suspiciune de metabolism modificat în sens diabetic.

Coeficientul mediu de asimilare a glucozei la sănătos este după *Conard* (11) de 1,74, avînd limitele de variație între 2,79 și 1,07 (metoda Somogyi). *Duncan* (16) l-a găsit de 1,37, cu limitele de variație între 0,97 și 1,87 (metoda Hagedorn-Jensen). Aceste valori corespund și datelor obținute de *Creutzfeld* și colab. (14). În cursul probei de încărcare la sănătoși nu apare glicozurie.

O toleranță mare sau crescută la glucoză se constată în insuficiența hipofizei anterioare sau insuficiența corticosuprarenalelor, ca și în adenomul insular (14, 59), valori scăzute ale coeficientului k se găsesc și în cirozele hepatice (14).

TABELUL XXX

Dependența de vîrstă a valorii coeficientului k
(după **Lundback**[37])

	Sub 50 de ani	50 – 70 de ani	Peste 70 de ani
Bărbați	1,67	1,37	1,38
Femei	1,88	1,74	1,29

Testul de toleranță la cortizon-glucoză (CGTT)

Metoda. Aceeași ca la proba orală de încărcare cu glucoză cu 100 g, dar în plus se administrează oral, cu $8\frac{1}{2}$ ore și cu 2 ore înaintea începerii probei de încărcare cu glucoză, cîte 50 mg acetat de cortizon sau 10 mg prednison. La o greutate corporală de peste 80 kg, doza crește la 62,5 mg [*Oberdisse și colab.* (46)].

Interpretare. Cu CGTT se obțin, și la persoane normale, curbe care arată o înrăutățire a toleranței la hidrocarbonate, față de curbele obținute cu testul de toleranță la glucoză (curbele obținute corespund oarecum acelora care se obțin la gravide sănătoase cu proba simplă standard de încărcare cu glucoză). Curba normală de evoluție, cu limitele de variabilitate, este reprezentată în fig. 46.

Limita superioară a normalului se situează la CGTT, după *Oberdisse* şi colab. (46), la următoarele valori (metoda Hagedorn-Jensen pentru determinarea glicemiei) :

pe nemîncate	116 mg⁰/₀
după 60 de minute	196 mg⁰/₀
după 120 de minute	143 mg⁰/₀
după 180 de minute	122 mg⁰/₀

La CGTT, metoda cu durată de 2 ore, posibilă la testul toleranţei la glucoză, este insuficientă.

În graviditatea avansată, la CGTT curba glicemiei se deplasează semnificativ în zona diabetică. Întrucît în graviditate există în organism glucocorticoizi din abundenţă, deplasarea este mai pronunţată decît în testul simplu de toleranţă la glucoză. Prin aceasta diminuă însă posibilitatea de a sesiza — prin testul CGTT — o stare de prediabet în graviditate (vezi fig. 48). Cu această metodă se poate depista şi cea mai uşoară formă a diabetului latent (diabet „subclinic"). Acesta este doar un exemplu pentru posibilităţile deosebite pe care le oferă această probă de încărcare.

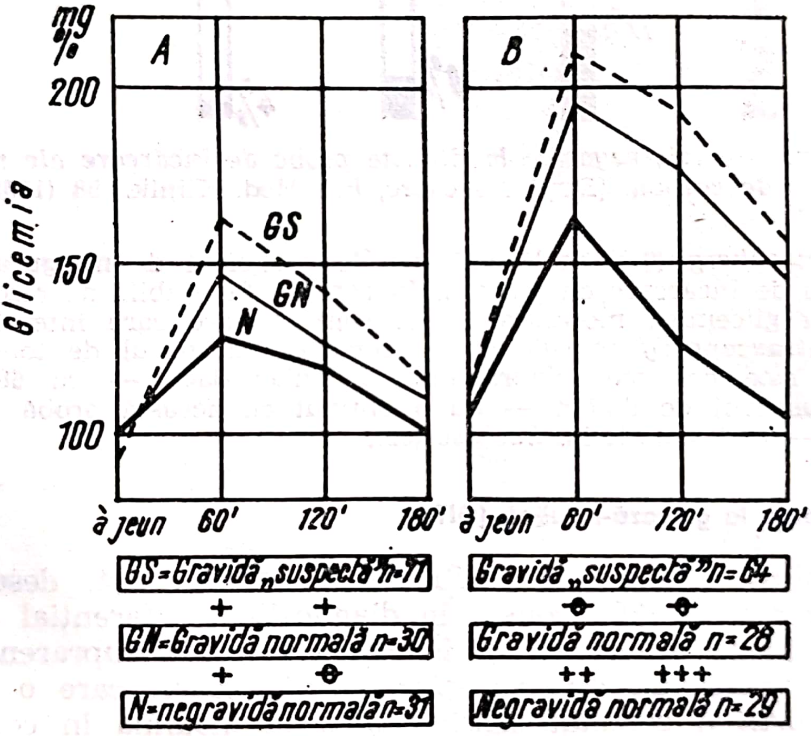


Fig. 48. — A — Proba de încărcare cu glucoză. B — Proba de încărcare cu cortizon-glucoză. Comparaţia unui grup de femei normale cu un grup de femei gravide şi cu un grup de femei gravide, suspecte de prediabet. (Metoda de determinare a glicemiei : Hagedorn-Jensen). [Din : *K. Oberdisse, H. Blank, K. A. Hüter*; Klin. Wschr., 40 (1962), 446].

Sachsse (56) a comunicat, de curînd, rezultatul cercetărilor comparative, cu mai multe probe de toleranţă, ale metabolismului hidraţilor de carbon la persoane suspectate de diabet zaharat. În fig. 49, reprodusă după lucrarea sa, se redă procentul rezultatelor fals-negative (în negru) la profile de glicemie efectuate în cursul unei zile, obținute prin proba intravenoasă de încărcare cu tolbutamidă, probă orală standard de încărcare cu glucoză și testul de toleranță la cortizon-glucoză.

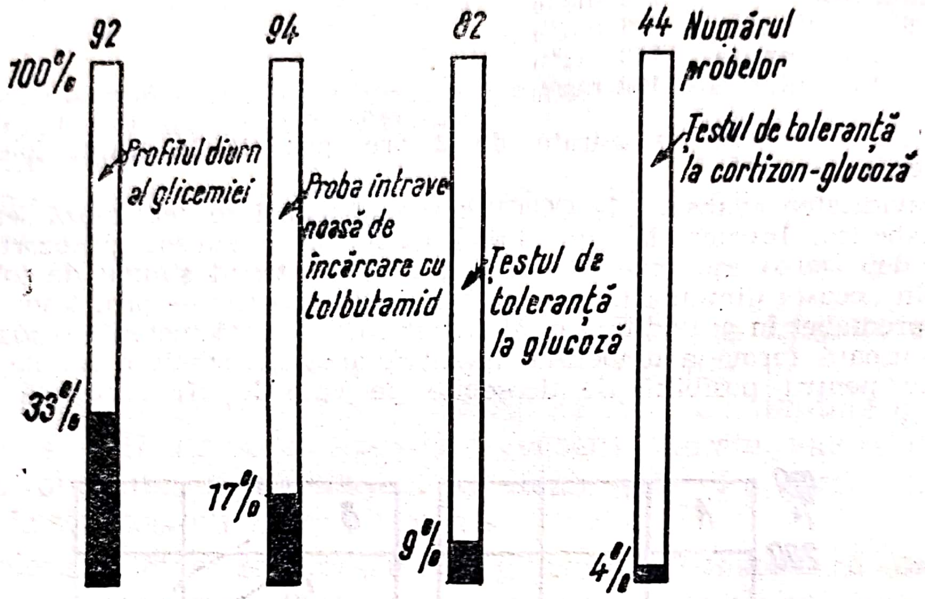


Fig. 49 — Rezultate fals-negative la diferite probe de încărcare ale metabolismului hidraților de carbon. [După : *Sachsse, B.* : Med. Klinik., 58 (1963), 1710].

Și *Strauzenberg* (64) subliniază marele coeficient de nesiguranță a tuturor probelor orale de încărcare cu glucoză. În condiții favorabile de resorbție cu creștere rapidă a glicemiei, mecanismele de contrareglare care intervin sînt și ele amplificate. *Strauzenberg* consideră, de asemenea, că testul de toleranță la cortizon-glucoză este cea mai sigură metodă, chiar dacă — cu 68,7% rezultate pozitive la suspecții de diabet — nu a obținut cu această probă rezultatele lui *Conn* (12) (84—86%) sau ale lui *Sachsse* (56).

Testul de toleranță la glucoză-insulină (GITT)

Domeniul principal de utilizare a acestui test, descris mai de mult de *Himsworth* (29), constă în diagnosticul diferențial dintre insuficiența hipofizară anterioară și insuficiența corticosuprarenală, față de anorexia nervoasă sau diverse stări asemănătoare, care o pot simula.

Himsworth a cercetat sensibilitatea la insulină în combinație cu proba de încărcare cu glucoză, întrucît în aceste condiții acțiunea insulinei este mai evidentă și, în plus, s-a constatat o mai bună reproductibilitate a rezultatelor acestui test. GITT face, în primul rînd, posibilă cunoașterea sensibilității la insulină în diabetul zaharat.

Himsworth a evidențiat în felul acesta două forme de diabet și anume: diabetul juvenil, sensibil la insulină, și diabetul vîrstnicilor mai puțin sensibil la insulină, așa-numitul tip de contrareglare. Bănuiala acestui autor că în diabetul vîrstnicilor, insensibil la insulină, există încă suficiente rezerve de insulină, care din cauza unor factori încă necunoscuți nu pot deveni active din punct de vedere

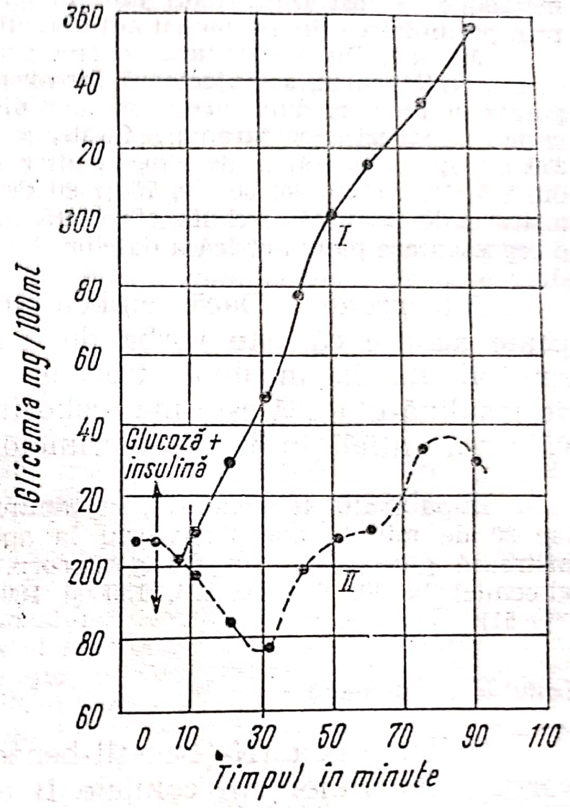


Fig. 50. — Proba de încărcare cu glucoză-insulină (sînge capilar). I — diabetică obeză în vîrstă de 60 de ani, insensibilă la insulină ; *II* — femeie în vîrstă de 21 de ani, sensibilă la insulină (din : *H. P. Himsworth ;* Lancet, 1936/I, 127).

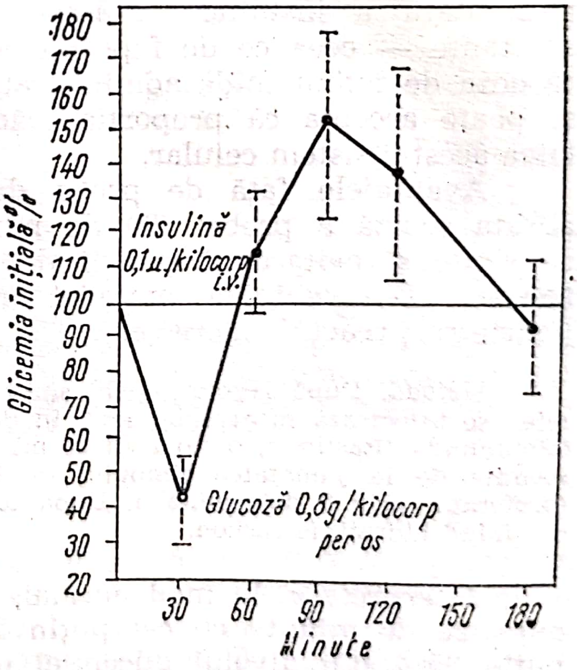


Fig. 51. — Curba normală de toleranță la insulină-glucoză±devierea standard la 30 de persoane sănătoase [din : *F. L. Engel, I. L. Scott :* J. clin. Invest., 29 (1950), 151].

metabolic, a fost confirmată ulterior prin descoperirea antagoniştilor insulinei şi prin posibilitatea de terapie cu antidiabeticele orale.

Metoda. După recoltarea a trei probe de sînge pe nemîncate (sînge capilar), la intervale scurte, se injectează intravenos 5 unităţi de insulină/m^2 suprafaţă corporală şi imediat după aceea se administrează oral 30 g de glucoză/m^2 suprafaţă corporală (vezi nomograma). Cantitatea de glucoză se dizolvă în aproximativ 250 ml apă. Recoltările de sînge pentru determinarea glicemiei se efectuează exact după 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75 şi 90 de minute. O probă identică, dar fără administrare de insulină, trebuie efectuată la acelaşi bolnav pentru a se putea obţine o reprezentare planimetrică a datelor (fig. 50).

Interpretare. Dacă ambele curbe sînt aproximativ identice, se poate admite că este vorba de o insensibilitate la insulină. În caz de sensibilitate la insulină, traseul curbei după administrare combinată de insulină-glucoză este mai coborît, cu o uşoară scădere a glicemiei sub valoarea iniţială în decursul primelor 30 de minute.

După o altă tehnică (18), se administrează intravenos 0,1 U. insulină/kilocorp, iar 30 de minute mai tîrziu sau la apariţia semnelor de hipoglicemie se administrează glucoză *per os* 0,8 g/kilocorp. Se recoltează sînge pentru determinarea glicemiei la 30, 60, 90, 120, 150 şi 180 de minute după administrarea insulinei (fig 51).

Testul la tolbutamidă

Tolbutamida [N-(4-metil-benzol-sulfonil)-N′-butil-uree] produce revărsarea insulinei din celulele B ale pancreasului insular, determinînd astfel o scădere rapidă a glicemiei, a cărei proporţie este dependentă de cantitatea de insulină revărsată în circulaţie. Presupunînd că efectul hipoglicemiant al tolbutamidei este determinat *exclusiv* de acţiunea complementară a insulinei revărsată în circulaţie sub influenţa acestei substanţe — ceea ce de fapt nu este încă dovedit cu certitudine — şi că doza de tulbutamidă administrată stimulează la maximum celulele B, se poate accepta că proporţia scăderii glicemiei caracterizează capacitatea acestui sistem celular.

Avantajele faţă de proba dublă de încărcare cu glucoză sînt: durata scurtă a probei (30 de minute), numărul redus al recoltărilor de sînge şi evitarea ingerării de glucoză, lucru neplăcut pentru unii pacienţi. Dezavantajele metodei ar putea fi reacţiile hipoglicemice şi (foarte rar) reacţiile alergice.

Metodă. După recoltarea de sînge pe nemîncate pentru determinarea glicemiei, se injectează intravenos, lent, în decurs de 3 minute şi în ritm uniform, 1 g tolbutamidă (Rastinon, o fiolă cu 20 ml din soluţia 5%). După 20 şi 30 de minute, socotite de la jumătatea timpului de injectare, se determină din nou glicemia (preferabil prin 2 determinări). După terminarea probei se administrează o masă conţinînd hidraţi de carbon.

Interpretare. În mod normal, la sănătoşi glicemia trebuie să scadă după 20 de minute cu cel puţin 20%, iar după 30 de minute, cu cel puţin 25% din nivelul glicemiei pe nemîncate. În cursul unei scăderi mai moderate a glicemiei se consideră că există modificări metabolice în sens diabetic.

Acest test nu trebuie utilizat în graviditate, deoarece după a III-a lună se constată modificări de tip diabetic. După *Kaplan* (30), la persoanele în vîrstă, în caz de obezitate, în afecțiuni hepatice, în tireotoxicoză și în terapia steroidică se pot obține rezultate normale la proba cu tolbutamidă, chiar dacă după administrarea orală de glucoză apare hiperglicemie. *Teuscher* și colab. (65) au constatat în insuficiența renală o corelație între diminuarea scăderii glicemiei și creșterea azotului neproteic. La gastrectomizați cu „sindrom agastric" (sindrom dumping, cu hipoglicemie consecutivă) au fost observate hipoglicemii deosebit de accentuate după injectarea de tolbutamidă (54).

Activitatea insulinică a plasmei

Metodele de determinare a insulinei plasmatice, respectiv ceea ce se denumește *„insulin-like-activity"* din plasmă, se împart în trei grupe: metode biologice *in vivo* și in *vitro*, metode imunologice, metode chimice.

Este vorba de procedee speciale laborioase și foarte costisitoare, care din această cauză, vor fi expuse pe scurt și doar în principiu.

Determinarea *in vitro* a activității insulinei plasmatice pe diafragmul izolat și incubat de șobolan sau pe țesutul grăsos al epididimului de șobolan poate utiliza absorbția glucozei (52); sau la adaos de glucoză marcată (1—^{14}C) se determină producerea de $^{14}CO_2$ [*Martin* (40), sau de ^{14}C-glicogen (9). Întrucît în acest mod se determină nu insulina însuși, ci acțiunea ei, se vorbește de metode care măsoară *insulin-like-activity.*

Prin utilizarea unui ser de cobai antiinsulinic și prin adaos de insulină marcată cu ^{131}I, determinînd gradul înlocuirii sesizabile a insulinei radioactive de la locurile de cuplare cu anticorpii antiinsulinici, de către insulina plasmatică nemarcată, se poate obține concentrația insulinei plasmatice (27, 71). Prin adaos de ser de iepure anti-cobai se poate precipita complexul antigen-anticorp de mai sus; de asemenea, pentru măsurarea activității [*„two antibody system"* (44)].

Sensibilitatea sistemelor de testare a insulinei:

Absorbția glucozei de către diafragmul de șobolan	10—100 μU./ml
Absorbția glucozei de către țesutul gras al epididimului de șobolan	10 μU./ml
Producerea de $^{14}CO_2$	10 μU./ml
Imunologic (52)	1,5—5 μU./ml

Valorile normale ale „insulin-like activity" în serul uman recoltat pe nemîncate variază după sensibilitatea metodei utilizate, de care de altfel depinde și dacă se determină doar insulina „liberă" sau/și insulină „legată". Aceste valori variază, în genere, în jurul a 50—100 μU., utilizînd metoda cu țesut gras epididimar, între aproximativ 200 μU./ml (pe nemîncate) și 1 000 μU./ml (după administrare de glucoză). Administrarea de hidrați de carbon persoanei de cercetat poate determina creșterea activității insulinei plasmatice cu mai mult de 100%.

Antagoniștii insulinei

Despre această problemă foarte complexă, în continuă prefacere și la care se adaugă mereu noi cunoștințe, s-au expus cîteva noțiuni chiar la începutul capitolului. Cititorul interesat în această problemă va trebui să consulte, neapărat, literatura recentă de specialitate.

Trebuie amintit aici doar antagonistul insulinei denumit „sinalbumină" (71, 72). Acest antagonist este decelat *in vitro* prin acțiunea de inhibiție pe care o exercită prezența lui, în plasma totală sau în albumina plasmatică izolată, asupra absorbției insulinodependente de glucoză a diafragmului izolat de șobolan. Serul de cercetare este utilizat în acest caz drept mediu de incubare sau acest ser este adăugat unui mediu de incubare, care conține glucoză și respectiv insulină. Absorbția glucozei de către diafragm poate fi aflată din diferența concentrațiilor de glucoză în mediu, înainte și după incubare. Incubarea se face în recipiente închise, în atmosferă de carbogen (95% O_2, 5% CO_2), la 37°, timp de 2 ore în agitator.

Această metodă și modificările ei necesită multă experiență, pentru a putea da rezultate corecte și reproductibile; din această cauză nu poate fi efectuată decît în laboratoare speciale.

Anticorpii antiinsulinici

Din cauza metodelor laborioase, anticorpii antiinsulinici pot fi precis determinați — cantitativ sau calitativ — doar în laboratoare speciale. Din această cauză se vor expune aici numai cîteva date generale asupra unor metode.

În testul de hemaglutinare după *Boyden* (7, 42), printr-un procedeu special, eritrocitele pe care s-a adsorbit insulina sînt aglutinate de anticorpii antiinsulinici din plasmă.

Posibilități mari s-au deschis după utilizarea insulinei marcate cu ^{131}I. *Skom* și *Talmage* (60) au descris o metodă pentru precipitarea complexului radioiod-insulină-anticorpi antiinsulinici cu gammaglobuline anti-om. *Berson* și *Yalow* (4) au constatat, de asemenea, prin electroforeza serului de diabetici insulinorezistenți incubat cu insulină marcată, că hormonul marcat este predominant în zona gammaglobulinelor.

O metodă simplă, care poate fi utilizată numai dacă există posibilitatea de a măsura radioactivitatea cu cristal scintilator cu puț cavitar, a fost descrisă de *Kerp* (31) : cîte 1 ml din diluțiile de 5%, 10% și 20% ale serului de cercetat, în tampon fosfatic molar 0,04 (pH = 8,0), se amestecă într-o eprubetă mică cu 100 mg pulbere de celuloză și 1 mU. de ^{131}I-insulină ; se agită 5 minute și se lasă peste noapte în frigider la 4°. După centrifugare se pipetează 0,5 ml din supernatant într-o altă eprubetă. Activitatea se măsoară cu cristalul scintilator cu puț cavitar. Lipsa cuplării insulinei cu proteinele serice exprimă faptul că peste 90% din insulină a fost adsorbită de celuloză. Radioactivitatea în supernatant se corelează cu titrul anticorpilor (titru = cantitatea de ser în ml care se cuplează cu 0,5 mU. insulină), a căror capacitate de cuplare cu insulina depășește tendința de adsorbție a insulinei pe celuloză. Cu această metodă s-a putut stabili un paralelism între titrul anticorpilor și necesitatea de insulină a diabeticului.

În caz de rezistență la insulină determinată de un titru mare de anticorpi, poate fi utilizat, cu succes, și testul convulsiilor la șoarece, test mai grosolan, de orientare. Principiul acestui test constă în aceea că acțiunea toxică pentru șoarece a anumitor doze de insulină, care injectate ca atare, determină convulsii prin hipoglicemie, poate fi neutralizată sau diminuată prin amestec prealabil și incubare cu ser care conține anticorpi (34). Mulți autori susțin că este necesar ca temperatura și activitatea musculară a animalelor în timpul testării să fie constante. Efectuarea testului după *Yankelowitch*, *Massry* și *Gitter* (75) este relativ simplă.

Proba intravenoasă de încărcare cu insulină

Proba intravenoasă de încărcare cu insulină se utilizează atît pentru aprecierea funcției reglatorii a metabolismului hidraților de carbon de către sistemul hipofiză-suprarenale, cît și în diabetul zaharat pentru diagnosticul de rezistență la insulină. Această probă este contraindicată în boala Simmonds și în boala Addison, întrucît pot să apară accidente letale în urma hipoglicemiei ireductibile (vezi p. 120).

Metodă. După recoltarea de sînge pe nemîncate în vederea determinării glicemiei, se injectează intravenos 1 U. insulină obișnuită de fiecare 6,5 kg de greutate corporală (26, 32), respectiv 0,1 U. insulină obișnuită/kilocorp (14, 48). După 15, 30, 45, 60, 90 și 120 de minute se efectuează din nou determinări ale glicemiei.

Interpretare. La persoane sănătoase glicemia scade în primele 30 de minute cu 46 pînă la 65% din nivelul ei pe nemîncate (14), apoi crește rapid, iar după 120 de minute urmează revenirea la nivelul inițial. În insuficiența hipofizei anterioare și în insuficiența corticosuprarenală apare o scădere marcată a glicemiei (pericol foarte mare de șoc) și apoi o revenire lentă a glicemiei. La persoanele în vîrstă cu diabet, scăderea glicemiei este relativ mai redusă decît la normali: 28% din pacienți în primele 30 de minute nu prezintă nici o creștere a glicemiei în cursul probei. Și la cirozele hepatice se observă o scădere relativ moderată a glicemiei, cu o revenire consecutivă mai lentă.

Pentru a exclude o rezistență cronică la insulină, *Stötter* (63) recomandă testul intravenos cu 0,2 U. insulină/kilocorp (pericol de șoc). Acest procedeu corespunde testului denumit „augmented insuline tolerance test“ din literatura medicală de limbă engleză.

Sindromul de hipoglicemie spontană *

Patogenie și fiziopatologie

Hipoglicemii spontane apar printr-o acțiune insulinică necontrolată prin antagoniști, avînd la bază un exces absolut sau relativ al acestui hormon. Simptomatologia clinică este determinată nu numai de nivelul glicemiei, ci și de rapiditatea scăderii glicemiei. Din această cauză, simptomatologia clinică nu este dependentă neapărat de scăderea absolută a glicemiei; totuși în „sindromul de hipoglicemie spontană“ se constată în general o glicemie sub 65 mg% (prin determinarea reductometrică).

Cauzele acestui sindrom pot fi următoarele:

1. Adenoame și hiperplazii ale celulelor B, afecțiuni inflamatorii și proliferative ale pancreasului, cu stimularea celulelor B, tumori extrapancreatice cu activitate asupra metabolismului.
2. Insuficiență hipofizară anterioară și corticosuprarenală (boala Simmonds, boala

---

* În colaborare cu *K. Lorentz.*

Addison), hipotiroidie, hipoplazia celulelor A.

3. Inaniție, tulburări de resorbție gastrointestinală, spoliere în glicogen a ficatului, tezaurismoze glicogenice, glicozurie renală cu bilanț negativ al glucozei.

De aceea pe lîngă determinarea glicemiei, trebuie să se caute și semnele afecțiunilor enumerate !

Efortul fizic, febra și intoxicațiile pot amplifica gradul prăbușirii glicemiei. În somn, în mod fiziologic apar valori mai scăzute. În graviditate, în lăuzie, ca și la nou-născuți se constată, de asemenea, valori scăzute ale glicemiei, dar în general fără simptome clinice.

Diagnosticul clinic

Manifestările subiective și obiective din hipoglicemia spontană sînt extrem de variate în fiecare caz, iar în parte, sînt dependente de reacțiile neurovegetative secundare (stimularea simpaticului și, mai puțin, a parasimpaticului). Se constată transpirații, tremurături, oscilații vasomotorii, oscilații tensionale în ambele direcții, palpitații și modificări de activitate cardiacă, hipertonie musculară, tahipnee, simptome cerebrale. În ansamblu, se instalează un tablou care pentru un cunoscător, este foarte caracteristic. Cu toate acestea, este absolut obligatoriu să se determine glicemia, cel mai bine în mod repetat și la intervale scurte, înainte de a se pune diagnosticul de „hipoglicemie".

Diagnosticul funcțional

Profilul diurn al glicemiei ; glicemia pe nemîncate ; explorarea în condiții de post alimentar

Pentru confirmarea diagnosticului de hipoglicemie spontană, este necesară determinarea frecventă și sistematică a glicemiei sub forma unui *profil*. Bineînțeles că în prezența simptomatologiei clinice pot fi foarte prețioase și determinările izolate, cu deosebire determinarea glicemiei pe nemîncate. Orice „încărcare" deosebită poate declanșa prăbușirea glicemiei, ca de exemplu munca fizică, efectul Staub după un prînz bogat în hidrați de carbon, factori emoționali, febră ș.a. În anumite momente ale zilei, conform unui ciclu individual, se constată valori coborîte, cu deosebire noaptea, în timp ce glicemia maximă apare, de regulă, către prînz sau dimineața (o revistă generală, vezi la *Menzel*, 41. *Glicemia pe nemîncate* matinală poate depista tendința la hipoglicemie spontană, dar nu reprezintă nicidecum, în mod constant, valoarea cea mai coborîtă din profilul zilei.

Metoda cea mai simplă și cea mai convingătoare pentru a sesiza o tendință la hipoglicemie spontană este cercetarea în condiții de *post alimentar*. Aceasta trebuie asociată sistematic, cu efectuarea unui profil diurn al glicemiei. În raport cu valori presupuse ale hipoglicemiei se poate varia frecvența recoltărilor de sînge. În principiu însă, nu trebuie să se depăşească o oră între două recoltări ; în timpul acestei probe, pacientul trebuie să fie supravegheat cu atenţie. De asemenea, pentru a se evita situaţii nefiziologice, durata postului nu trebuie să depăşească 24 de ore. Profilul diurn al glicemiei în condiţii standard se efectuează după principiile expuse la diabet.

Gradul scăderii glicemiei este extrem de variat, în funcţie de cauza hipoglicemiei spontane. Postul este suportat extrem de greu în condiţii de insuficienţă hipofizară anterioară şi de insuficienţă corticosuprarenală. În acelaşi timp, pot să apară hipoglicemii accentuate, care din cauza sărăciei de simptome, pot fi uşor trecute cu vederea, dacă medicul se orientează numai după tabloul clinic al bolnavului, deoarece se manifestă ca un şoc trenant, asemănător cu cel care apare la insulină-depozit. Hipoglicemiile, adesea deosebit de pronunţate, determinate de un insulom, se caracterizează printr-o iritare neurovegetativă considerabilă. Bineînţeles că şi în acest caz, în anumite împrejurări, proba postului este periculoasă.

Prin utilizarea metodelor de reducţie se calculează o reducere restantă de 25—30 mg⁰/₀, ceea ce are drept semnificaţie, practic, dispariţia totală a glucozei din sîngele circulant. Prin metodele moderne enzimatice au fost observate valori pînă la 10—15 mg⁰/₀.

Bineînţeles că se adaugă acţiunea tuturor factorilor hipoglicemianţi enumeraţi, în primul rînd activitatea fizică. Fireşte că astfel de „încărcări“ ale organismului sînt deosebit de periculoase la persoanele cu depozite reduse de glicogen, ca în leziunile parenchimului hepatic, boala Addison şi caşexia Simmonds.

Medicul trebuie să ştie că hipoglicemiile foarte marcate pot fi ireversibile, în anumite împrejurări, din cauza unor posibile leziuni cerebrale. Din această cauză, postul trebuie întrerupt, dacă apar semne clinice de hipoglicemie sau dacă aceasta este decelată prin determinarea glicemiei. În asemenea cazuri este cel mai bine să se utilizeze perfuzii cu glucoză, care trebuie întrerupte cu prudenţă (înainte de a fi întrerupte, se reduce numărul de picături pe minut !), din cauza pericolului apariţiei unei hipoglicemii reactive. Din această cauză, după recoltarea fiecărei prize de sînge, trebuie să se determine imediat glicemia, pentru ca medicul să ştie cît de accentuată este hipoglicemia. Aşadar laboratorul nu trebuie să lucreze toate probele de sînge recoltate abia la sfîrşitul acestei explorări.

În cazul cînd se fac determinări enzimatice, perfuziile de levuloză nu modifică valoarea glicemiei.

Proba orală unică de încărcare cu glucoză

Metoda, vezi p. 179.

Această metodă sesizează efectul Staub amplificat ; în plus, este indicată pentru depistarea unei tulburări în asimilare (leziuni hepatice parenchimatoase). În acest caz, se găsește un nivel inițial scăzut, urmat de un vîrf înalt al glicemiei, cu hiperglicemie consecutivă îndelungată. Concomitent apare și glicozurie.

O diagramă a lui *Conn* și *Seltzer* demonstrează că tulburarea care stă la bază influențează considerabil proba de încărcare cu glucoză (fig. 52).

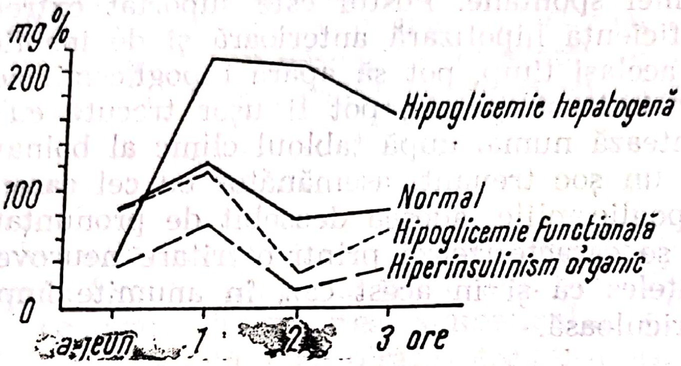


Fig. 52. — Aspectul glicemiei după proba orală de încărcare cu glucoză în diverse hipoglicemii (după *Conn* și *Seltzer*).

Proba orală dublă de încărcare cu glucoză, după Staub și Traugott

Metoda, vezi p. 180. Proba dublă de încărcare este mai puțin valoroasă, decît proba simplă de încărcare, întrucît a doua administrare de glucoză maschează tendința la hipoglicemie.

Testul intravenos de toleranță la glucoză după Conard

După cum s-a arătat mai amănunțit la p. 182, și în hiperinsulinismul organic se sesizează cu precizie toleranța crescută la glucoză. Metoda și interpretarea rezultatelor sînt expuse la p. 182. Un coeficient de asimilare a glucozei (k) peste 2,0 corespunde unei toleranțe crescute la glucoză și justifică bănuiala de hiperinsulinism organic.

Pentru diagnosticul unui sindrom hipoglicemic, această metodă are avantajul unei acțiuni de provocare mai puternice, dar pericolele asociate acestei metode sînt mai mari decît în proba orală de încărcare cu glucoză.

Testul la tolbutamidă

Ca și în diagnosticul diabetului acest test funcțional a stîrnit un mare interes. El oferă posibilitatea, cu rezervele relatate anterior, să se afle ceva despre cantitatea de insulină produsă de celulele B, fiind de aceea de la început cel mai indicat în diferențierea diferitelor forme de hiperinsulinism relativ și absolut, întrucît acționează asupra organului care produce substanța hipoglicemiantă cea mai puternică.

Metodă. După recoltarea de sînge pe nemîncate în vederea dozării glicemiei, se injectează intravenos, în mod uniform, în decurs de 3 minute, 1 g tolbutamidă („Rastinon", 20 ml din soluţia 5 %). Glicemia se determină la intervalele indicate anterior : 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 şi 180 de minute. În timpul probei, pacientul trebuie supravegheat în modul cel mai atent, deoarece pot să apară stări de şoc accentuat, foarte periculoase ! Trebuie ca întotdeauna să existe lîngă pacient o seringă cu o soluţie de 40% glucoză, respectiv fiola şi pila aşezate lîngă seringă.

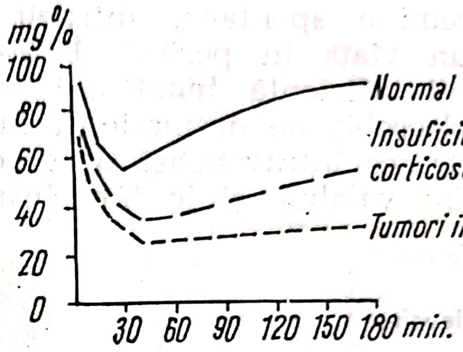


Fig. 53. — Aspectul glicemiei după administrarea intravenoasă de tolbutamidă în hipofuncţia corticosuprarenală şi în tumori insulare (după *Field* şi după *Sachsse).*

Interpretare. În timp ce pentru explorarea efectuată în vederea depistării unui diabet sînt suficiente cîteva determinări ale glicemiei, în cazul de faţă este necesar ca evoluţia funcţională să fie controlată în amănunt, pe o durată de timp mai îndelungată. La o persoană sănătoasă din punct de vedere metabolic apare, în decurs de 15 minute, o scădere cu 75—80% a glicemiei faţă de nivelul iniţial şi cu 70—75%, după 30 de minute. În hiperinsulinism, se obţin glicemii cu peste 40% mai scăzute decît valorile iniţiale (sub 30 mg%).

În timp ce la persoanele normale urmează o creştere uniformă, încît după 20, maximum 180 de minute, se revine la nivelul iniţial, în tumorile insulare glicemia se menţine la nivelul scăzut la care s-a ajuns la 30 de minute după administrarea tolbutamidei. Insuficienţa antagoniştilor insulinei (hipofiza anterioară şi corticosuprarenala) permite doar o creştere moderată a glicemiei. Nivelul iniţial al glicemiei nu mai este atins pînă la sfîrşitul probei (fig. 53).

Activitatea insulinică a plasmei

Explorările diverse, foarte laborioase şi costisitoare, în vederea determinării aşa-numitei *insulin-like activity* şi a insulinei plasmatice se efectuează, după cum s-a arătat la p. 189, doar în laboratoare speciale. Pentru confirmarea cu certitudine a unui hiperinsulinism organic, de pildă a unui adenom cu celule B, această metodă este indispensabilă înaintea efectuării intervenţiei chirurgicale.

Probele de sînge trimise laboratorului special trebuie obţinute în condiţii de provocare. Acestea sînt :

1) probe de sînge recoltate pe nemîncate ;
2) probe de sînge obţinute în timpul şi după proba de încărcare cu glucoză ;
3) probe de sînge obţinute în timpul testului la tolbutamidă sau al probei intravenoase de încărcare cu glucoză, după *Conard* (11).

Pe lîngă acestea este recomandabil ca, concomitent cu recoltările de sînge pentru determinarea glicemiei, să se recolteze și probele corespunzătoare (aproximativ 10 ml) pentru determinarea insulinei plasmatice.

Proba intravenoasă de încărcare cu insulină

Este necesar să se evite, sistematic, utilizarea acestei probe în hipoglicemiile spontane, întrucît pot să apară accidente ireversibile, care pun viața în pericol. Prăbușirea glicemiei în hiperinsulinismul relativ (insuficiență hipofizară anterioară și corticosuprarenală) evoluează deosebit de dramatic și nu poate fi întotdeauna stăpînită prin administrarea intravenoasă de glucoză. Aceleași rezerve, în măsură mai mică, sînt valabile și în hiperinsulinismul absolut din adenomul celulelor B.

Testul cu leucină

Leucina și acidul cetoizocapronic determină, cu rare excepții (39), o scădere masivă a glicemiei în hiperinsulinismul organic. Această acțiune s-ar produce, în mod electiv, în hiperplazii insulare și în tumori, deoarece se eliberează insulină (23). După *Fajans* și colab., în insuloame și în hipoglicemia spontană idiopatică, această acțiune reprezintă exagerarea unei comportări fiziologice, care la persoane sănătoase este mai puțin exprimată. Cauza constă, probabil, într-o blocare a eliberării de glucoză din ficat și mai puțin într-o utilizare periferică crescută (20, 36).

Metodă. După recoltarea de sînge pe nemîncate, se administrează *per os* l-leucină în doză de 150 mg/kilocorp, dizolvată într-o soluție fiziologică de ClNa. Se determină glicemia după 10, 20, 30, 40 și 60 de minute.

Interpretare. În insuloame, glicemia scade la jumătatea nivelului inițial și chiar mai mult. Alte forme de hipoglicemie, cu rare excepții (10), nu sînt influențate (21, 58).

Testul cu glucagon

Glucagonul, ca unul din antagoniștii fiziologici ai insulinei, determină creșterea glicemiei prin mobilizare de glicogen.

Metoda. După recoltarea de sînge pe nemîncate, se administrează intravenos 2µg glucagon/kilocorp. Se determină glicemia după 10, 20, 30, 45, 60, 90 și 120 de minute.

Interpretare. În mod normal, nivelul cel mai înalt se obține după 20 minute. El este situat, în general, în jurul a 170 mg⁰/₀, cu condiția existenței unor depozite suficiente de glicogen în ficat.

Domeniul principal de utilizare a acestui test îl reprezintă anumite forme de tezaurismoze cu glicogen, ca cele de tipurile II și IV.

Rezumat. În tabelul XXXI sînt redate, încă o dată, particularitățile diverselor procedee, care se utilizează în hipoglicemia spontană.

TABELUL XXXI

Comportarea glicemiei în diverse probe funcţionale la unele boli cu hipoglicemie spontană

	Tumoare insulară	Insuficienţă corticosuprarenală Insuficienţă de hipofiză anterioară	Hipoglicemie hepatogenă	Tezaurismoză glicogenică Hipoglicemie spontană idiopatică
Glicemia pe nemîncate	Sub 50 mg %[13]	Sub 80 mg %[66] Sub 50 mg %[13]	În jurul a 50 mg %[13]	Scăzută
Proba postului	Sub 30 mg %[13]	Sub 30 mg %[13] Şoc[50]	În jur de 30 mg %[13]	Scădere masivă
Testul oral de toleranţă la glucoză	Curbă plată, hipoglicemie puternică reactivă[13]	Creştere normală, hipoglicemie reactivă evidentă[13]	Creştere marcată, scădere înceată[13]	Hiperglicemie
Proba de încărcare cu insulină	*Contraindicată* Exitus[6, 28]	*Contraindicată* Pericol de exitus[6, 28]	Scădere masivă	Scădere masivă[76]
Proba de încărcare cu tolbutamidă	Hipoglicemie foarte marcată, persistentă[25, 55]	Hipoglicemie marcată persistentă[20, 21, 55]	Scădere normală[73]	Scădere normală sau accentuată
Proba de încărcare cu leucină	Hipoglicemie marcată[10, 22] rareori normală[39]		Normală	Uneori, hipoglicemie[73, 76]
Testul cu glucagon	Creştere moderată, scădere rapidă masivă[38]	Creştere mai mică decît la normali	Nici o creştere [35]	Hipoglicemie normalizată[76]
Particularităţi	Apariţia şocului prin efort fizic			Colesterinemia crescută

Glicozuria renală *

Uneori este dificilă diferenţierea glicozuriei renale de un diabet uşor (incipient), în special cînd este precedat de un stadiu hipoglicemic sau cînd există o scădere tranzitorie a pragului inferior al glucozei.

---

* În colaborare cu *J. Kühnau* jr.

Din această cauză, în diagnosticul diferențial al ambelor boli, o importanță hotărîtoare o are comportarea glicemiei în timpul probelor de încărcare.

În favoarea glicozuriei renale pledează următorul sindrom :

1) glicozurie constantă cu glicemii normale sau scăzute ;

2) absența simptomelor clinice de diabet, ca și a complicațiilor tardive tipice (complicații diabetice vasculare și neurologice) ;

3) incidență familială crescută, evidențiabilă frecvent, cu transmitere dominantă ;

4) persistența glicozuriei la tratamentul cu insulină.

Ținînd seama de frecvența mare a diabetului se poate constata uneori combinația de diabet zaharat cu glicozurie renală. Din această cauză înainte se acceptase, în mod eronat, dezvoltarea frecventă a unui diabet zaharat dintr-o glicozurie renală. Glicozuria renală are însă la bază o retroresorbție tubulară diminuată a glucozei, ca defect renal selectiv, cu un metabolism intact al hidraților de carbon. Din această cauză, probele de încărcare descrise la diabet și probele funcționale renale dau date normale.

Pentru confirmarea diagnosticului, este necesar să se evidențieze glucoza prin probe specifice. În afară de aceasta, trebuie să se excludă glicozuriile toxice și cele infecțioase, ca și bolile din cadrul sindromului Fanconi (aminoacidurii patologice).

Gradul glicozuriei renale este extrem de variat. Pe lîngă cazuri cu glicozurii moderate, există altele în care apare un bilanț negativ al glucozei și, din această cauză, în anumite împrejurări, apar hipoglicemii importante. Aceste hipoglicemii devin în special evidente atunci cînd, ignorîndu-se boala, se contraindică un regim bogat în hidrați de carbon acestor bolnavi, care elimină cantități mari de zahăr. De curînd, *Reubi* (53) s-a ocupat, în mod deosebit, cu fiziopatologia glicozuriei renale.

Anomalii ale metabolismului hidraților de carbon*

În afară de diabetul zaharat, de sindromul hipoglicemiei spontane și de glicozuria renală, se mai observă rareori tulburări deosebite în metabolismul hidraților de carbon, care au însă o însemnătate practică redusă. Multe din aceste boli se manifestă doar în copilărie. Tabelul XXXII prezintă date rezumative în acest domeniu.

Diagnosticul funcțional

Probele funcționale în anomaliile metabolice prin defecte enzimatice se efectuează cel mai bine prin administrarea în exces a acelei substanțe care se acumulează datorită blocajului enzimatic. Pot fi adminis-

---

* În colaborare cu *K. Lorentz.*

TABELUL XXXII

Boli congenitale ale metabolismului hidraţilor de carbon

Boala	Date de laborator	Cauză
Galactozemie	Galactoză în sînge	Deficit de fosfogalactoză-uridil-transferază
Pentozurie	l-xiluloză în urină	Tulburare în metabolismul acidului glicuronic
Fructozurie	Fructoză în urină	Tulburare în metabolismul fructozei
Glicogenoze: Glicogenoza hepatorenală (*v. Gierke*) I	Absenţa glucozo-6-fosfatazei în puncţia-biopsie-hepatică	Deficit de: glucozo-6-fosfatază
Glicogenoza generalizată (*Pompe*) II		1,4-glicozidază
Amilopectinoza (*Andersen*) III		Amilo-(1,4-1,6) transglicozidază
Dextrinoza de graniţă (*Forbes*) IV		Amilo-1,6-glicozidază
Fosforilaza musculară (*McArdle*) tip V		Fosforilază musculară
Fosforilaza hepatică (*Hers*) tip VI		Fosforilază hepatică
Favism	Absenţa în eritrocite a glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei	Absenţa glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei

traţi, de asemenea, şi precursorii, care, în mod nemijlocit, precedă aceste substanţe în procesul de catabolism.

Astfel, pentozuricii excretă 1—4,5 g de l-xiluloză/zi (19). În contrast cu persoanele sănătoase, la ei această cantitate creşte mult prin administrarea de glicuronolacton (8).

Metabolismul lipidic *

În contrast cu metabolismul hidraților de carbon, reglat de o adevărată textură de acțiuni, care se influențează reciproc, metabolismul lipidic este subordonat unei multitudini de factori, independenți unii față de alții. Rezultă de aici o limită mai mare a valorilor normale din ser pentru grăsimile neutre, colesterină și fosfatide. Lipsește un mecanism veritabil de conexiune inversă *(feed-back)*.

Stările de inaniție, hipertiroidiile, ca și bolile hepatice pot determina atît scăderi ale grăsimilor sanguine, cît și tulburări în resorbția enterală a lipidelor (sprue, acolie) sau in fragmentarea fermentativă a lipidelor (insuficiență pancreatică) în lumenul intestinal. De asemenea, sînt posibile creșteri în conținutul lipidic al sîngelui în boli endocrine (diabet zaharat, hipogenitalism, hipotiroidie, boala Cushing) sau suferințe renale (nefroze).

În toate aceste cazuri, modificarea nivelului lipidic seric are doar valoare de *simptom*, care trebuie să ducă la diagnosticul bolii primare.

Tulburările rare autohtone ale metabolismului lipidic, și anume hiperlipemia esențială și hipercolesterinemia familială esențială, au la bază, ca și hiperlipemiile hormonale citate mai sus, o hiperlipemie retențională, adică este vorba de o tulburare in transportul lipidelor din torentul sanguin. Are loc așa-numita insuficiență de clarificare (57).

Pentru hiperlipemia esențială este tipică creșterea, uneori enormă, a cantității grăsimilor neutre. Aceasta determină o tulburare a serului, vizibilă macroscopic. Proporția acestei creșteri depășește considerabil gradul creșterii concomitente a colesterolului și fosfolipoidelor, încît rezultă o constelație tipică. Nivelul sanguin pe nemîncate al grăsimilor variază spontan, în proporție considerabilă. Un aport oral de grăsimi, chiar la același subiect, nu determină valori reproductibile. Un regim alimentar sărac în grăsimi, administrat mai mult de 8 zile, scade evident nivelul grăsimilor neutre (17).

În hipercolesterinemia esențială, în care colesterina și fosfolipoidele sînt crescute, în timp ce grăsimile neutre depășesc doar uneori valoarea normală, serul sanguin este de obicei clar. În această boală, colesterina sanguină înregistrează valori de 250—800 mg% Proba de încărcare orală cu colesterină determină, frecvent, creșterea grăsimilor neutre, în timp ce colesterolul seric înregistrează valori variabile.

Diagnosticul funcțional

În serul sanguin recoltat pe nemîncate, toate fracțiunile lipidice se găsesc ca lipoproteide și (în cazul unui nivel crescut al grăsimilor sanguine) ca chilomicroni. La normali, 20—23% reprezintă fracțiunea I, care posedă viteza de migrare a α_1-globulinelor; 50—60% constituie fracţiunea II, care migrează cu β-globulinele; rămîne un rest lipidic constituit din chilomicroni care, la separarea electroforetică, rămîne la punctul de plecare. Acest rest lipidic corespunde la aproximativ 17—30% din totalul lipidelor şi creşte, împreună cu fracţiunea II, în toate formele de hiperlipemie. Din această cauză, determinările de lipoproteide nu au nici o valoare în diagnosticul diferenţial.

---

* În colaborare cu *K. Lorentz.*

Aproximativ 60% din lipidele resorbite sub formă de chilomicroni (picături de grăsime cu diametrul de 0,1—1,5 μ) apar postprandial tranzitoriu în torentul sanguin, astfel încît, macroscopic, serul are un aspect lactescent. Prezenţa lor în serul recoltat pe nemîncate indică, întotdeauna, o hiperlipemie patologică. Ultracentrifugarea permite o analiză mai exactă. Pe lîngă aceste grăsimi în ser se găseşte, în mod constant, o cantitate redusă de acizi graşi liberi, a căror comportare demonstrează anumite relaţii cu reglarea glicemiei. Ei sînt cei mai importanţi furnizori de energie în timpul unui post prelungit. Asupra semnificaţiei lor clinice există abia cîteva observaţii singulare. De aceea, determinarea lor se efectuează prin microtitrare numai în laboratoare speciale.

Întrucît *probele orale de încărcare cu lipide,* cu toate că s-a preconizat un prînz test standard, nu dau rezultate comparabile, nici chiar dacă sînt efectuate în mod repetat la colective identice, se preferă administrarea intravenoasă a unei emulsii sintetice de grăsimi, eventual marcate (57).

Pentru aceasta, în decursul unei anumite durate de timp, se administrează o anumită cantitate din această emulsie sintetică în perfuzie. Se determină imediat şi apoi la fiecare 2 ore — chimic sau prin înregistrare a impulsurilor — proporţia şi viteza eliminării grăsimilor.

Eliminarea grăsimilor este mult diminuată în mixedem, diabet zaharat, nefroză şi hipercolesterinemia esenţială, fiind moderat diminuată în arterioscleroză. În hiperlipemia esenţială nu apare nici o reacţie de clarificare. În schimb, în ciroza hepatică sau în pancreatita cronică această reacţie este accelerată.

Asemenea explorări se efectuează însă numai în laboratoare speciale. De asemenea, procedeul metodologic nu este încă standardizat.

Metabolismul proteic *

În timp ce hidraţii de carbon şi lipidele sînt utilizate predominant ca furnizori de energie, proteinele constituie, în primul rînd, un material plastic. Disocierea şi resinteza lor se află sub influenţa celulei. Bilanţul azotat informează doar asupra metabolismului global al proteinelor, mecanismele reglatorii nefiind sesizate de el.

În privinţa anomaliilor rare ale metabolismului proteic se fac referiri la p. 198, în capitolul asupra metabolismului hidraţilor de carbon.

---

* În colaborare cu *K. Lorentz.*

După cît se știe, sînt interesați doar cîțiva acizi aminați. Bolile respective vor fi descrise sumar, împreună cu anomaliile metabolismului porfirinic.

Alte tulburări ale metabolismului proteic sînt descrise în capitolele corespunzătoare, în raport cu manifestările viscerale principale.

TABELUL XXXIII

Boli congenitale ale metabolismului proteic și porfirinic (după Stich)

Boala	Date de laborator
Oligofrenia fenilpiruvică	Acid fenilpiruvic în urină
Tirozinoza	Proba Millon + ; acid p-hidroxifenilpiruvic în urină
Alcaptonuria	Acid homogentizinic în urină
Fotodermatoză pelagroidă	Triptofan, indican în urină
Boala Hartnup	Acid-indol-3-acetic în urină Aminoacidurie
Cistinurie	Cistină, lizină, arginină, ornitină în urină
Sindromul Fanconi	Aminoacidurie, glicozurie, hipopotasemie, acidoză
Porfiria congenitală (P. erytropoetica)	Uro- și coproporfirină I în urină
Porfiria acută (P. hepatica acuta)	Porfobilinogen, acid δ-aminolevulinic (testul Watson-Schwartz) în urină
Porfiria cronică (P. cutanea tarda)	Uro- și coproporfirină III (și I) în urină
Acatalazemia	Proba cu H_2O_2 în sînge

Metabolismul purinic *

Guta trebuie considerată ca cea mai importantă tulburare a metabolismului purinic. Interpretarea gutei ca manifestare clinică a unei hiperuricemii familiale (77) este de însemnătate fundamentală pentru diagnosticul funcţional. Nivelul sanguin al acidului uric devine astfel criteriul diagnostic cel mai important al bolii şi al stadiilor ei premergătoare latente.

Între factorii etiologici care determină guta, diminuarea eliminării renale de acid uric este considerată drept cea mai importantă cauză. Din această cauză, pe lîngă uricemie, trebuie să se măsoare şi uricuria. Tabelul XXXIV permite să se evidenţieze eliminarea redusă de acid uric la bolnavul de gută, cu toate că uricemia este crescută. Concomitent se demonstrează procesul patogenic activ, resorbţia tubulară crescută pentru acid uric şi capacitatea organismului normal de a compensa un aport crescut de purine, prin eliminarea crescută de acid uric într-o hiperuricemie moderată.

Nu există însă încă o metodă standard şi rezultate cuprinzătoare pentru proba de încărcare purinică descrisă mai sus.

TABELUL XXXIV

Compararea eliminării de acid uric la 6 bolnavi de gută şi la 7 persoane sănătoase, cărora ca probă de încărcare purinică, li s-a administrat 4 g acid ribonucleic, ca adaos la dieta normală (modificat după *Nugent şi Tyler*)

	SĂNĂTOŞI		Bolnavi de gută
	Martori	Proba de încărcare purinică	
Acidul uric plasmatic mg%	5,6±1,1	7,9±1,3	9,2±1,1
Clearance inulinic ml/min.	110±17	114±18	100±11
Acidul uric filtrat mg/min.	6,1±1,2	8,9±1,5	9,2±1,7
Acidul uric eliminat mg/min.	0,46±0,06	0,92±0,17	0,57±0,10
Acidul uric „retroresorbit” mg/min.	5,6±1,1	8,0±1,4	8,6±1,6
Clearance-ul acidului uric ml/min.	8,5±1,2	11,7±1,9	6,2±0,8
$\frac{\text{Clearance-ul acidului uric}}{\text{Clearance inulinic}}$	0,078±0,014	0,104±0,016	0,062±0,005
Excreţia de acid uric în 24 de ore mg	527±91	926±260	647±227

Diagnosticul funcţional

Uricemia şi uricozuria

La începutul cercetării, se determină acidul uric în ser şi în urină. Un nivel seric mai mare de 6,4 mg% (determinat prin metoda enzimatică) este considerat drept concludent şi este obligatoriu în accesul de gută. Adesea însă, evidenţierea hiperuricemiei imediat după un acces nu este posibilă. Din această cauză trebuie să se efectueze controale la un interval de 8—14 zile şi, întotdeauna, în timpul unui acces. Mai trebuie amintit că administrarea de uricozurice, salicilaţi, fenilbutazonă, corticoizi şi ACTH poate împiedica apariţia unei hiperuricemii. Pe de altă parte, alcoolul, diureticele mercuriale, insulina, ergotamina şi plumbul pot declanşa, uneori, accese de gută. De asemenea, trebuie să se excludă administrarea necontrolată de purine prin transfuzii de sînge şi printr-un regim alimentar necalculat. Trebuie să se aibă în vedere şi posibilitatea de a exista condiţii normale comparabile ; în aceste cazuri medicul trebuie să se gîndească mai ales la existenţa unor alterări endogene, care predispun la hiperuricemie (pneumonii în rezoluţie, terapie prin iradiere în tumori sau în leucemii, anemii în regenerare, insuficienţă renală).

---

* În colaborare cu *K. Lorentz*.

Proba de încărcare cu urat de sodiu

După cum reiese din datele expuse mai sus, bolnavul de gută nu este capabil să excrete în mod adecvat cantităţi mai mari de purine. Aceeaşi situaţie, în măsură mai mică, este valabilă şi în guta latentă.

Metoda. Se administrează intravenos 1 g urat monosodic sau 1,0—1,8 g urat de litiu şi se controlează excreţia de acid uric prin urină, în 24 de ore (urină colectată). Se compară cu excreţia de acid uric constatată la acelaşi pacient într-o perioadă anterioară, pe timp de 24 de ore, pentru a se putea deduce excreţia complementară de urat în condiţiile probei de încărcare.

Interpretare. Persoanele sănătoase excretă 50% din aportul de acid uric. În diateza uratică, excreţia este mai mică de 50% (*Franke,* 24).

Clearance-ul acidului uric

Şi aici diminuare excreţiei de acid uric a bolnavului de gută este utilizată drept probă funcţională.

Metoda. Se determină, pe nemîncate, ureea şi acidul uric în ser, apoi ureea şi acidul uric în urina colectată pe 24 de ore ale zilei precedente.

Clearance-ul mediu pentru acidul uric şi uree se calculează apoi după formula :

$$C = \frac{\text{Acidul uric în urina din 24 de ore (în mg)}}{\text{Acidul uric în ser (în g la l)} \times 1440}$$

$$C = \frac{\text{Ureea în urină din 24 de ore (în mg)}}{\text{Ureea în ser (în g la l)} \times 1440}$$

Interpretare. Valorile normale pentru acidul uric sînt 7—9, iar pentru uree, 30—40. În 70% din cazuri, ambele explorări dau acelaşi rezultat. Diminuarea *clearance*-ului acidului uric sub valoarea indicată pledează în favoarea unei gute aflate încă într-un stadiu latent (47).

Tehnici de laborator *

Premisa obţinerii unor date comparabile ale explorărilor este utilizarea unor metode moderne de laborator. Din această cauză ni se pare indicat să adăugăm un scurt capitol despre aceste metode. El conţine metode care, pentru noi, şi-au dovedit utilitatea, în primul rînd determinarea glucozei.

Determinarea glicemiei

Din cauza diferenţei variabile a glicemiei arteriovenoase, trebuie să se utilizeze întotdeauna, pentru determinarea glicemiei, sînge capilar (pulpa degetului, lobulul urechii). Conţinutul în glucoză al sîngelui capilar corespunde, în mare măsură, celui din sîngele arterial. El este foarte puţin influenţat de tulburări în utilizarea glucozei.

Conţinutul în glucoză al sîngelui capilar rămîne nemodificat după ce este amestecat cu reactivul care precipită albumina (acid percloric, acid tricloracetic). Cînd se utilizează sînge venos, trebuie separată plasma de eritrocite, dacă proba se efectuează abia după cîteva ore. Adaosul de florură de sodiu (pentru inhibarea glicolizei) este necesar numai pentru conservarea sîngelui nativ. Acest adaos determină modificări în cîteva metode de determinare.

Dacă este posibil, glicemia trebuie determinată prin metode enzimatice specifice. — Procedeele colorimetrice cu amine aromatice sau anthron sesizează, pe lîngă eventuale zaharide ocazionale, şi cantităţi reduse de mucoproteine neprecipitate. Pentru cercetările clinice, acestea sînt însă suficient de exacte. — Procedeele uzuale reductometrice (*Hagedorn-Jensen. Folin-Wu, Nelson-Somogyi*) determină, pe lîngă glucoză, după precipitarea albuminelor, şi cantităţi variabile din alte substanţe reductoare (aşa-numita reducţie reziduală). Alte dezavantaje le constituie tehnica relativ laborioasă, precum şi insuficienta exactitate la valori de peste 350 mg%.

Determinări enzimatice ale glicemiei

Testul de culoare (11, 20)

Principiu. Glucoza (chiar în cantităţi foarte mici, ca şi galactoza) se oxidează prin glucozooxidază (GOD), trecînd prin gluconolactonă în acid gluconic şi peroxid de hidrogen :

$$\text{Glucoză} + H_2O_2 + O_2 - \text{GOD} \rightarrow \text{acid gluconic} + H_2O_2$$

Peroxidul de hidrogen oxidează, prin peroxidază (POD), o diamină cu 2 nuclei (o-tolidină, o-dianizidină) în imină chinoidică intens colorată :

$$H_2O_2 + H_2N-(OCH_3).\,C_6H_4-C_6H_4\,.(OCH_3)-NH_2-\text{POD}\rightarrow$$
$$HN=(OCH_3).\;C_6H_3=C_6H_3.\;(OCH_3)=NH+2\;H_2O$$

Intensitatea colorării este proporţională cu cantitatea de glucoză prezentă.

---

* În colaborare cu *K. Lorentz*.

Reactivi și tehnică : v. Biochemica „Boehringer“, combinația-test „Glicemia“.

Valorile normale : 58—94 mg%.

Aceiași reacție este utilizată în testul semicantitativ pe bandă de hîrtie („Dextrostix“) (3).

Testul optic (1)

Principiu. După fosforilare prin adenozintrifosfat (ATP) și hexokinază, glucozo-6-fosfatul format din glucoză de către glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-Ph-Dh) este oxidat în 6-fosfogluconat și își cedează hidrogenul către trifosfopiridinnucleotid (NADP), a cărui intensitate de extincție este măsurată la trecerea în stare redusă :

Glucoză + ATP — hexokinază → glucozo-6-fosfat + ADP

Glucozo-6-fosfat + NADP — G-6 Ph-DH → $NADP \cdot H_2$+6-fosfogluconat.

Reactivi și tehnică : v. Biochemica „Boehringer“, combinația-test „Test-Glucoză“.

Valori normale : 50—94 mg%.

Metoda posedă o înaltă specificitate și este foarte exactă.

Determinarea glicemiei cu amine aromatice (12,18)

Principiu. Glucoza determină, la încălzire cu amine aromatice în acid acetic, o reacție de culoare, care cantitativ se intensifică paralel cu creșterea concentrației.

Reactivi : acid percloric 3,5% sau acid tricloracetic 10%.

Reactivul anilină-acid acetic (AER) :

Anilină DAB 6 „purisim“	60,0
Tiouree	0,125
Acid acetic 99% *ad*	1000,0
Soluție standard de glucoză	200 mg%

Tehnica. În eprubete de centrifugă cu 1,5 ml acid percloric (sau 2,0 acid tricloracetic) se introduc 0,1 ml sînge, respectiv 0,1 ml soluție standard de glucoză și se agită un timp scurt.

Se centrifughează 3 minute la 3 000 de turații/minut.

0,3 ml supernatant (corespunzînd în proba oarbă la 0,3 ml acid percloric) se amestecă cu 3,0 ml de AER și se încălzește 10 minute în baie de apă la fierbere.

În continuare, se răcește la curent de apă și se examinează la fotometru la 405 mμ în cuva de 1 cm, în comparație cu martorul în alb (la care se fixează punctul 0,000).

Extincția se citește cu ajutorul unei curbe-etalon în mg de glucoză % sau, după extincția standardului, se calculează glucoză în mg%.

$$x = \frac{E_{proba} \cdot 200}{E_{standard}}$$

Valori normale : 70—110 mg%.

În afara glucozei, se determină și alți monozaharizi.

Determinarea calitativă a glucozei în urină (6)

Principiu. Ca şi la determinarea enzimatică a glicemiei, glucoza reduce, prin mijlocirea unui lanţ enzimatic, o diamină aromatică cu 2 nuclei. Sensibilitate: 0,05% glucoză.

Reactivi. Reacţia care se efectuează pe o bandă de hîrtie („Clinistix", „Combur-Test", „Urostix", „Glucotest", „Tes-Tape"), este specifică şi dă rezultate fals-negative cu acidul ascorbic, dipiron şi gentizatul de sodiu. Apa oxigenată şi hipocloritul dau rezultate fals-pozitive. Cu galactoza reacţionează slab.

Tehnica. Se umectează banda de hîrtie în urină: culoarea albastră (apărută în decurs de 10—120 de secunde) = rezultat pozitiv.

Toate procedeele de reducere cu soluţii alcaline de săruri metalice (*Benedict, Fehling, Nylander*) sînt nespecifice. Multe substanţe pot induce în eroare (tetracicline, sulfamide, derivaţi de pirazolon, compuşi conţinînd fenol, albumină peste 1%, cantităţi mai mari de creatinină), dînd rezultate fals-pozitive.

Determinarea cantitativă a glucozei în urină

Principiu. Soluţiile de glucoză, compuşi asimetrici de carbon, deviază planul luminii polarizate. Concentraţia este proporţională cu unghiul de deviere.

Capacitatea specială de deviere (unghiul de rotaţie specific) a glucozei:

$$[\alpha] \frac{20}{D} \text{ este egal cu } +52{,}8^\circ.$$

Tehnica. Urina clară şi fără albumină este introdusă fără bule de aer, în tuburile polarimetrului. Ambele jumătăţi în care este împărţit cercul sînt potrivite la aceeaşi intensitate a luminii. Scala acestuia indică glucoza %. Dacă este necesar, se defecă urina prin fierbere cu acid acetic şi prin filtrare. Urina tulbure se clarifică prin filtrare prin filtru cu cărbune sau prin agitare cu acetat de plumb (II), kiselgur sau cărbune cu reacţie acidă (1—2 picături acid acetic glacial la 20 ml urină) şi filtrare consecutivă.

Determinarea acetonei în urină (15, 21)

Principiu. Acidul acetilacetic şi acetona determină cu nitroprusiatul de sodiu, în prezenţa acidului acetic, o culoare violentă în reacţie. Sensibilitate: acid acetilacetic 25 mg%, acetonă 100 mg%.

Reactivi: Nitroprusiat de sodiu 1,0

$$\left.\begin{array}{l}\text{Carbonat de Na anhidru}\\ \text{Sulfat de amoniu}\end{array}\right\}\overline{\text{aa}}\ 30{,}0$$

sau „Acetest", „Ketostix".

Tehnica. Un vîrf de cuţit de pulbere (o tabletă, o bandă de hîrtie) se umectează pe o hîrtie de filtru cu 2—5 picături de urină; culoarea violetă (apărută în decurs de 30—60 de secunde) = rezultat pozitiv.

După *Gerhardt,* acidul acetilacetic poate fi evidenţiat astfel: mai mulţi mililitri de urină dau, cu cîteva picături de clorură de fier (III) concentrată, un roşu burgund. În plus, apare întotdeauna un sediment din fosfat de fier.

Corpii cetonici se mai pot pune în evidență cu dinitrofenilhidrazină și aldehidă salicilică.

Determinarea rezervei alcaline în sînge (ser) (17)

Principiu. Prin adaosul unui acid puternic se eliberează bioxid de carbon din bicarbonat și se retitrează excesul de acid cu hidroxid de sodiu.

Reactivi :
Acid sulfuric N/20
Hidroxid de sodiu N/50 (2,5 ml neutralizează 1 ml acid sulfuric N/20)
Fenolsulfonftaleină
Apă distilată cu pH 7 (aproximativ)

Tehnica. În două flacoane Hagedorn-Jensen se introduc cîte 1 ml ser proaspăt. În primul flacon se adaugă 2,5 ml apă distilată ; în al doilea, 1 ml acid sulfuric.

Se agită flacoanele, se așteaptă 3 minute și se adaugă cîte o picătură fenolsulfonftaleină (ca indicator). Apoi se titrează al doilea flacon cu hidroxid de sodiu, pînă se obține o culoare identică cu cea din primul flacon.

Calcul : (2,5 ml — hidroxid de sodiu utilizat) × 44,8 = vol %
44,8 = molvolume duble ale gazelor
Valori normale : 40—60 vol %.

Determinarea galactozei în sînge (10, 28)

Principiu. Glucoza este degradată de către glucozooxidază (din notatin), în timp ce galactoza nu este modificată. Ulterior, galactoza poate fi determinată cu anilină-acid acetic glacial.

Reactivi și tehnică : v. lucrările originale. Incubația durează 120 de minute la 38°.

Evidențierea calitativă a pentozuriei (2)

Principiu. La încălzire cu acizi puternici, pentozele se transformă în furfurol, care împreună cu fenolii, dă compuși colorați. Clorura de fier (III) accentuează culoarea. Acizii uronici liberi participă și ei la reacție.

Reactivi :

Orceină cristalizată	1,0
Acid clorhidric 1,159 (32%)	500,0
Soluție 50% de $FeCl_3$	25 de picături

Tehnica. 5 ml reactiv Bial se fierb, se scot de la flacără și se adaugă 10—15 picături de urină. În prezența pentozelor se formează un inel verde, care dispare cu alcool amilic.

Deoarece și acizii liberi glicuronic și galacturonic determină o culoare verzuie, este necesar ca prezența pentozelor să fie confirmată prin rezultatul negativ al reacției *Tollens* (26, 27).

Principiu. Acizii uronici liberi se descompun la cald în bioxid de carbon și pentoze, care sînt transformate în furfurol și pot fi puse în evidență cu fenoli.

Reactivi :

a) 1,3 Dihidroxinaftalină	1,0
Etanol 96% *ad*	100,0
b) Acid clorhidric 1,19 (37%)	

Tehnica. 5 ml urină, 0,5—1,0 ml reactiv *Tollens* (*a*) şi 5 ml acid clorhidric se încălzesc, timp de 15 minute în baie de apă la fierbere, pînă se obţine o culoare neagră, iar după răcire se toarnă eter sau benzol. Solventul organic indică, în cazul unui rezultat pozitiv, o culoare violetă-albastră, în timp ce colorantul format în prezenţa pentozelor nu trece în faza organică.

Evidenţierea cantitativă de xilocetoză (9)

Principiu. l-xiluloza (l-xilocetoză) este redusă prin l-xilocetoză-dehidrogenază şi măsurată prin creşterea extincţiei NAD sau NADP în formă hidratată.

Evidenţierea semicantitativă şi calitativă de xilocetoză (16)

Principiu. Xilocetoza reduce reactivul Benedict la 40° în 6 minute, iar la 60°, instantaneu.

Reactivul Benedict :

$CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$	17,3
Citrat de sodiu	173,0
$Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$	200,0
Apă distilată *ad*	1000,0

Evidenţierea fructozei în urină (23, 24)

Principiu. Fructoza determină cu rezorcina şi cu acidul clorhidric, la o încălzire scurtă pînă la fierbere, un derivat de 5-oximetil-furfurol de culoare roşie-închisă. La o încălzire de durată mai lungă, glucoza reacţionează în mod analog.

Reactivul Seliwanoff : se diluează cîteva granule de rezorcină în 3—5 ml dintr-o soluţie 25% de acid clorhidric.

Tehnica. Se încălzeşte în 10—30 de secunde, pînă la fierbere, părţi egale de urină şi de reactiv proaspăt preparat. Sedimentul roşu, format în prezenţa fructozei, este solubil în etanol.

Evidenţierea acidului fenilpiruvic în urină (22)

Principiu. Într-un mediu tamponat, ionii de fier (II) formează cu fenilcetonele (peste 8 mg%) un complex de culoare cenuşie, pînă la verde-cenuşiu, în timp ce sulfatul de magneziu împiedică o reacţie nespecifică cu fosfaţii.

Reactiv : bandă de hîrtie, care conţine sulfat amoniacal de fier (II), acid ciclohexilamin sulfonic (ca tampon) şi sulfat de magneziu (ca element de protecţie faţă de ionii PO_4) („Phenistix").

Tehnica. Se umectează banda de hîrtie în urină, culoarea cenuşie-verzuie apărută după 30 de secunde = rezultat pozitiv.

Proba Millon (10)

Principiu : fenoli substituiţi în poziţia para- (tirozină, acid p-hidroxifenillactic, acid p-hidroxifenilpiruvic, 3,4-dihidroxifenilalanină şi acid homogentizinic) se transformă, prin acid sulfuric, în prezenţa sulfatului de Hg, în derivaţi nitrofenili galbeni.

Reactiv Millon : (de exemplu „Merck") sau
soluție 15% de SO_4Hg în acid sulfuric 6 N
Nitrit de sodiu 2%

Tehnica. Cîțiva mililitri de urină, fără albumină, se fierb împreună cu jumătate pînă la un volum egal de reactiv Millon. În cazul rezultatului pozitiv, apare o culoare portocalie roșiatică.

Rezultate mai evidente se obțin prin amestecul a 5 ml urină cu 1 ml soluție de sulfat de Hg-acid sulfuric. Amestecul se încălzește timp de 10 minute în baie de apă pînă la fierbere, apoi se răcește și i se adaugă 1—2 picături din soluția de nitrit de sodiu. În cazul unui rezultat pozitiv, apare o culoare roșie.

Tirozina, ca fenol, poate fi pusă în evidență și cu diazoreacția, cu reactivul *Folin* și cu proba xantoproteinică.

Evidențierea acidului homogentizinic (2,5-acid dihidroxifenilacetic) **în urină** (8)

Principiu. Acidul homogentizinic posedă, chiar și la rece, o puternică capacitate de reducere și dă reacțiile corespunzătoare compușilor fenolici.

Evidențiere. Prin adaos de substanțe alcaline, urina ia o culoare închisă (substanțe care falsifică reacția : acidul gentizinic, urobilinogenul, porfirinele, fenolul, indicanul). Reduce reactivul Benedict la rece.

Probe de reducere pozitive la test negativ al benzii de hîrtie pentru glucoză (cu excepția probei Nylander).

Proba Millon pozitivă.

Colorare în albastru cu reactivul fenolic Folin.

Colorare în albastru cu durată scurtă, de cîteva secunde, cu soluție de $FeCl_3$.

Colorare instantanee în negru a soluției amoniacale de argint la rece.

Colorare în negru a nitritului de argint în decurs de cîteva secunde.

Acidul homogentizinic este absent în urina normală.

Evidențierea triptofanului (acid indolacetic și indican) **în urină** (13, 14, 25)

Principiu. Derivații indolici dau o culoare albastră, la încălzire, cu p-dimetilaminobenzaldehidă și acidul clorhidric concentrat. Cu timol sau fenoli determină, în prezența soluției clorhidrice de $FeCl_3$, o culoare roșie-violetă.

Reactivi :
Soluție 10% de acid tricloracetic
Soluție 10% de timol
Reactiv Obermayer [clorură de Fe (III) în acid clorhidric concentrat].

Tehnica. Serul se dezalbuminează cu un volum egal de acid tricloracetic, iar urina se filtrează. — Filtratul, diluat cu aceiași cantitate de apă, o zecime de soluție de timol și o cantitate dublă de reactiv Obermayer (de exemplu 2-2-0,2-4 ml), este amestecat și încălzit timp de 30 de minute la 50° sau timp de 1 minut la 100°. După o răcire rapidă se agită cu 2 ml cloroform ; în cazul unui rezultat pozitiv, apare o culoare violetă. Această culoare este determinată de toți compușii indolici.

Evidențierea cistinei în urină (4)

Principiu. Cianura sodică reduce cistina în cisteină, determinînd cu nitroprusiatul de sodiu o culoare roșie (reacție pentru grupele -SH).

Reactivi :
Soluţie 5% de cianură de sodiu
Soluţie 5% de nitroprusiat de sodiu (recent preparat)

Tehnica : 5 ml urină se amestecă cu 2 ml soluţie de cianură de sodiu şi se lasă timp de 10 minute la temperatura camerei. Apoi se adaugă 1 picătură din soluţia de nitroprusiat de sodiu. O culoare roşie-purpurie indică un rezultat pozitiv ; în mod normal, se obţine o culoare roz-pală.

Evidenţierea xantinei

Evidenţierea xantinei este posibilă prin intermediul xantinoxidazei (transformare în acid uric), dar numai în laboratoare speciale. Calculii xantinici se pot pune în evidenţă chimic şi microscopic.

Determinarea acidului uric în ser (5)

Principiu. Acidul uric reduce acidul fosforwolframic într-un complex albastru, care este stabilizat prin silicat de sodiu-glicerină. Serul trebuie în prealabil dezalbuminat.

Reactivi :

a) Soluţie 1,6% de acetat de uranil

b) Reactiv pentru acid uric după *Folin-Denis* („Merck"), sau 25 g wolframat de sodiu de diluat în 155 ml apă distilată ; se adaugă 20 ml acid ortofosforic *pro analisi.* Se fierbe 2 ore sub răcire în flux închis ; după răcire se completează volumul la 250 ml.

c) Soluţie de silicat-glicerină :

Silicat de sodiu	57,0
Apă distilată *ad*	200,0
Glicerină	40,0
Se amestecă şi se filtrează	

d) Soluţie etalon de acid uric (1 mg/ml)

Carbonat de litiu	0,6
Apă distilată	150,0
Se încălzeşte la 60°, apoi se dizolvă :	
Acid uric	1,0
Apă distilată	300,0
Soluţie 35% de aldehidă formică	10,0
Acid acetic	3,0
Se agită, se îndepărtează bioxidul de carbon	
Apă distilată *ad*	1 000

Tehnica. Se amestecă, în eprubete gradate, 1,0 ml de ser cu 1,5 ml acetat de uranil, apoi se agită după ce s-a completat cu apă distilată pînă la 10,0 ml ; se filtrează după 5 minute. 5,0 ml de filtrat (în proba oarbă 5,0 ml apă distilată) se amestecă cu 2,0 ml soluţie de silicat-glicerină şi cu 1,0 ml reactiv pentru acid uric, care a fost diluat 1 : 3. Apoi, se completează cu apă distilată pînă la 10 ml. După 20 de minute, se examinează la fotometru, comparînd cu martorul în alb, la 578 mμ, în cuva de 2 cm. Citirea se face pe o curbă de etalonare sau comparînd cu o soluţie etalon de acid uric diluată 1 : 20 (= 5 mg%), după formula :

$$x\ (\mathrm{mg\%}) = \frac{5.E\ (\mathrm{proba})}{E\ (\mathrm{standard})}$$

Valori normale : 2—5 mg%.
Reacţia poate fi modificată de prezenţa altor substanţe reductoare.

Determinarea enzimatică (7,19)

Principiu. Acidul uric absoarbe puternic lumina la 293 mμ ; banda de absorbţie dispare în prezenţa uricazei, care transformă acidul uric în alantoină. Dimensiunea zonei de dispariţie a extincţiei corespunde cu cantitatea de acid uric, care exista înainte de acţiunea enzimei.
Tehnica : vezi bibliografia.
Valori normale : 1,5—4,5 mg%.

Bibliografie

1. *Barthelmai, W., R. Czok :* Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut, Liquor und Uarn. Klin. Wschr. 40 (1962), 585.
2. *Bial, M. :* Bemerkungen zu der Arbeit von F. Sachs : „Farbenreaktionen der Pentosen". Biochem. Z. 3 (1907), 323.
3. *Cohen, S. L., S. Legg, R. Bird :* A bedside method of blood-glucose estimation. Lancet 1964/II, 883.
4. *Fischl, J., I. Sason, S. Segal :* Spot test for the determination of cystinuria and aminoaciduria. Clin. Chem. 7 (1961), 674.
5. *Folin, O. :* Standardized methods for determination of uric acid in unlaked blood and in urine. J. biol. Chem. 101 (1933), 111.
6. *Free, A. H., E. C. Adams, M. L. Kercher, H. N. Free, M. H. Cook :* Simple specific test for urine glucose Clin. Chem. 3 (1957), 163.
7. *Führ, J. :* Enzymatische Harnsäurebestimmung im Serum und Harn. Med. Mschr. 17 (1963), 742.
8. *Henry, R. J. :* Clinical Chemistry, Hoeber, New York 1964.
9. *Hickman, J., G. Ashwell :* A sensitive and stereospecific enzymatic assay for xylulose. J. biol. Chem. 234 (1959), 758.
10. *Hinsberg, K., K. Lang :* Medizinische Chemie, 3. Aufl. Urban & Eschwarzenberg, München 1957.
11. *Hugget, A. St. G., D. A. Nixon :* Enzymic determination of blood glucose. Biochem. J. 66 (1957), 12 P.
12. *Hultman, E. :* Rapid specific method for determination of aldosaccharides in body fluids. Nature 183 (1959), 108.
13. *Jolles, A. :* Uber eine neue Indikan-Reaktion. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 87 (1913), 310.
14. *Jolles, A. :* Uber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Indikans im Harne. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 94 (1915), 79.
15. *Kulpe, W. :* Orientierende Labordiagnostik, Vereinfachungsverfahren mit Hilfe neuartiger Trockenteste. Dtsch. med. J. 10 (1959), 284.
16. *Lasker, M., M. Enklewitz :* Simple method for detection and estimation of l-xyloketose in urine. J. biol. Chem. 101 (1933), 289.
17. *Lestradet, H. :* Mésure de la réserve alcaline par une méthode titrimetrique rapide. Presse méd. 59 (1951), 1704.
18. *Lorentz, K. :* Blutzucker-Schnellbestimmung mit Anilin-Eisessig Z. klin. Chem. 1 (1963), 127.
19. *Praetorius, E., H. Poulsen :* Enzymic determination of uric acid, Scand. J. clin. Lab. Invest. 5 (1953), 273.
20. *Richterich, R., J. P. Colombo :* Vereinfachte enzymatische Bestimmung der Blut-Glucose mit 20 Mikroliter Blut. Klin. Wschr. 40 (1962), 1208.

Tractul gastrointestinal

de H. BARTELHEIMER, Hamburg

Studiul evoluției îmbolnăvirilor acestui sistem de organe l-a condus pe clinicianul *Gustav v. Bergmann* către concepția sa de patologie funcțională. Noi datorăm o serie de cercetări amănunțite elevilor săi *Katsch, Berg, Westphal, Kalk* și alții, care au întemeiat diagnosticul funcțional. Acesta ocupă și astăzi locul central, care duce spre diagnosticul bolilor gastrointestinale.

Cavitatea bucală și glandele salivare

Inspecția simplă a cavității bucale și a buzelor este uneori suficientă să ofere unele elemente importante privitoare la tulburările tractului gastrointestinal. Cînd este tulburată funcția de resorbție a unor metaboliți, apar manifestări asemănătoare cu cele din carența alimentară. Cheilita și ragadele, comisurile labiale și perleșa, nu reprezintă numai expresia unui aport insuficient de vitamină B. Concomitent cu un aspect lăcuit al buzelor, se constată adesea și modificarea mucoasei linguale, care poate merge de la o glosită floridă pînă la atrofie papilară, mucoasa apărînd de culoare roșie-întunecată, fără depozite. Mucoasa jugală și gingiile sînt adesea interesate, dar modificările nu sînt prea caracteristice. De asemenea, nu trebuie scăpat din vedere faptul că, în asemenea situații, schimbarea florei microbiene favorizează dezvoltarea ciupercilor, ducînd la apariția unor depozite întinse de stomatită cu candida. Modificările mucoasei bucale sînt, de cele mai multe ori, legate de tulburări ale tractului digestiv.

Uscăciunea mucoasei bucale se datorește, în primul rînd, unei activități secretorii insuficiente a glandelor salivare. Bineînțeles, aceasta nu este legată exclusiv de tulburări intestinale ci și de influențe neurovegetative sau de alți factori ca, de exemplu, echilibrul hidroelectrolitic. Starea de marasm, ca și perioadele postoperatorii, pot favoriza temuta infecție ascendentă. Scăderea rezistenței generale, instalată în aceste împrejurări, reprezintă un indiciu privitor la situația amenințătoare în care se află bolnavul.

Pînă în prezent nu s-a putut impune nici o probă de explorare funcțională pentru glandele salivare. În cazul parotidei, examinatorul trebuie să se mulțumească cu posibilitatea de a stabili mărimea și consistența acestei glande. Hipertrofia parotidiană, ca manifestare de însoțire a cirozei hepatice, a devenit un semn demn de luat în considerare. Pentru producerea ei, este probabil suficient abuzul prelungit de alcool. Examinarea glandelor submaxilare și sublinguale prezintă dificultăți mai mari, chiar dacă se ia în considerație numai diferențierea de adenopatii. O obstrucție prin calcul poate duce în scurt timp, prin stază retrogradă, la creșterea de mai multe ori a volumului glandei. Caracterul salivei, mucos-vîscos al simpaticotonicilor sau subțire al vagotonicilor, reține uneori atenția, fără însă ca din aceasta să rezulte vreun fapt concludent. Numai faptul că aceste organe mici, produc zilnic 1—2 litri de lichid sub influența unor factori excitanți, în special premasticația, arată că ele pot antrena unele tulburări asupra acestui moment al digestiei.

Canalele excretorii pot fi vizualizate cu ajutorul sialografiei ; atunci cînd calculii sînt puțin opaci, examenul radiologic este mai anevoios, fiind foarte important ca radiografia să fie efectuată într-o anumită incidență, în așa fel încît să se evite suprapunerea cu umbra maxilarului inferior. Examenul radiologic este indicat pentru localizarea punctului de retenție salivară și, în special, pentru punerea în evidență a calculilor pe canalul excretor ; de asemenea, pentru decelarea fistulelor și, bineînțeles, pentru diagnosticul unor modificări tumorale ale glandei.

După dilatarea atentă a orificiului de excreție, se introduce o canulă specială și se injectează o substanță de contrast (de exemplu Iodipin 40%, la temperatura corpului). Pentru tehnicile radiologice speciale și pentru vizualizarea celorlalte glande salivare se recomandă consultarea manualelor de radiologie.

Esofagul

Absența reflexului faringian, relativ frecventă la persoanele cu constituție neuropatică, nu prezintă un interes deosebit pentru mecanismul deglutiției. Tulburările de tranzit de la nivelul esofagului, inclusiv locul de oprire, sînt adesea foarte clar redate de pacienți. Date obiective se obțin cel mai bine prin examenul radiologic. În același timp, acest examen dă informații și asupra lungimii esofagului, care într-o măsură mai mare decît se crede în general, se află sub influența inervației neurovegetative. Pentru explorarea esofagului, nu se permite astăzi introducerea unei sonde de calibru mare. Pînă în prezent, studiul motilității esofagului a prezentat puțin interes. Totuși, unii autori americani și în special *Code*, au făcut studii mai amănunțite. Împreună cu *Hansen* eu am întreprins, cu cîțiva ani în urmă, cercetări privitoare la motilitatea esofagului, obținînd unele date interesante, prin folosirea unui sistem umplut cu apă ; deocamdată, aceste cercetări nu au fost încă introduse în clinică. Din această cauză, apare nepotrivită pentru moment, o discuţie mai amănunţită asupra metodelor de cercetare a motilităţii şi a condiţiilor de presiune.

În aşa-numita dilataţie idiopatică a esofagului sau în spasmul de cardia un semn caracteristic este eliminarea, fără eforturi mari de vomă, a unei anumite cantităţi de secreţie mucoasă cu resturi alimentare. În caz de diverticul, predomină mirosul de putrefacţie, provocat de infecţiile secundare şi de liza proteinelor.

Esofagoscopia s-a dovedit o metodă foarte valoroasă pentru uzul clinic, în special în cazurile de modificări locale. Ca o completare, în cazul unei suspiciuni de cancer, i se poate asocia examenul citologic.

Dintre cele două tipuri de instrumente mai frecvent folosite în esofagoscopie, esofagoscopul pentru operaţii prezintă un sistem deschis de tuburi. El îşi găseşte indicaţia în cazurile în care operaţia chirurgicală presupune o pătrundere mai largă în mucoasă, precum şi în cazul unei biopsii. La alte tipuri, în interiorul unei coloane se introduc sisteme optice cu lentile prograde sau ortograde. Aceste instrumente permit recoltarea unor fragmente pentru examenul biopsic. numai după adăugarea unui al doilea sistem de canale.

În principiu, esofagoscopia se efectuează numai după ce s-a obţinut o imagine radiologică reuşită a esofagului; ea redă, într-adevăr, unele aspecte privitoare la funcţia organului, dar înainte de toate ea este utilă pentru diagnosticul şi delimitarea afecţiunilor inflamatorii localizate, a ulceraţiilor şi a tumorilor şi, în mai mică măsură, pentru depistarea diverticulilor şi a cauzelor care duc la stenoză. Pot fi descoperite prin acest examen în special modificările tumorale situate la nivelul cardiei, care se propagă la mucoasa esofagiană, putînd în acelaşi timp stabili şi caracterul lor. Prin esofagoscopie, se pot vedea chiar şi formaţiile varicoase situate în treimea inferioară a esofagului.

Deoarece esofagoscopia necesită o tehnică prudentă, este preferabil ca explorarea esofagului să se limiteze, ori de cîte ori este posibil, numai la examenul radiologic, care dă rezultate foarte bune şi care este lipsit de riscuri.

Esofagoscopia se execută fie cu anestezie locală, ca şi gastroscopia, fie sub narcoză. În clinica noastră, se administrează pacienţilor în dimineaţa zilei în care se face explorarea, o fiolă de luminal intramuscular şi, cu o jumătate de oră înainte de a se efectua examenul, se mai administrează i.m. 100 mg Dolantin şi 1/2 mg de atropină. În sfîrşit, chiar înaintea endoscopiei, se anesteziază limba, lueta şi regiunea faringiană cu pantocaină şi adrenalină (1 : 1000) în proporţie de 4 : 1. Bineînţeles că, în prealabil, s-au scos din gură corpii străini ca, de exemplu, protezele. În momentul introducerii instrumentului, examinatorul se află, în picioare sau aşezat, în faţa pacientului, care este culcat pe spate sau pe partea stîngă, cu capul mult flectat înapoi. Cu mîna stîngă se trage cu prudenţă vîrful limbii înainte, în timp ce cu mîna dreaptă se introduce instrumentul prin faringe, neforţat, în porţiunea superioară a esofagului. Cînd nu s-a făcut narcoză, introducerea instrumentului este mult uşurată în această fază, solicitînd pacientului să înghită.

Esofagoscopul poate fi introdus orbește pînă la cardia, dar este mai bine ca el să fie condus prin alunecare, sub controlul vederii. În ultima vreme, s-a fabricat un esofagoscop din fibră, care micșorează mult traumatizarea bolnavului, fiind prevăzut, în același timp, și cu un al doilea canal pentru biopsie-țintită.

În mîna unui examinator cu experiență, esofagoscopia reprezintă o metodă de explorare care dă rezultate foarte bune ; cu ajutorul ei se poate aprecia direct starea mucoasei, putînd fi, în același timp, clarificate și unele imagini radiologice patologice, respectiv unele tulburări funcționale.

Pentru *examenul citologic* al esofagului poate fi folosită, înainte de toate, sonda-tampon a lui Henning, pentru recoltarea celulelor.

În principiu, aceasta se compune dintr-un tampon mic de material plastic, fixat la o sîrmă în spirală foarte flexibilă. Introducerea se face cu bolnavul în poziție culcată sau șezîndă, după metoda obișnuită. Pentru evitarea impurităților celulare nedorite, capul sondei, care cuprinde tamponul din material plastic, se acoperă cu o foaie de celofan. La adîncimea dorită, se împinge cu o mișcare rapidă spirala de sîrmă a tamponului și se perforează membrana de celofan. Prin împingerea repetată a tamponului înainte și înapoi, în contact cu mucoasa esofagiană, acesta se încarcă cu material celular care, după extragerea sondei, poate fi supus unui examen citologic. La extragerea sondei, tamponul va fi scos prin interiorul tubului, pentru a se evita o încărcare suplimentară cu conglomerate celulare provenite din regiunile sănătoase. Materialul aflat pe tampon se spală apoi cu soluție fiziologică de NaCl, iar după centrifugare, se procedează la examenul microscopic după metoda obișnuită. După fixarea umedă a preparatului, poate fi efectuată colorația cu hematoxilină-eozină sau cu colorația specială *Papanicolaou*. Se recomandă, de asemenea, și examinarea în contrast de fază.

Această metodă este indicată, în primul rînd, pentru punerea în evidență a celulelor tumorale în regiunea esofagului. Examenul citologic al mucoasei esofagiene este relativ simplu, nucleolii și mărimea deosebită a nucleilor din celulele tumorale putînd fi, cu ușurință, deosebiți de aspectul celular, de regulă uniform, al epiteliului plat. În caz de esofagită, alături de epiteliul plat modificat se constată și conglomerate mari de leucocite.

Această metodă dă indicații indiscutabile asupra prezenței unei afecțiuni proliferative, chiar în stadiul incipient al procesului tumoral, cînd acesta nu poate fi încă depistat cu siguranță prin examenul radiologic. Metoda este lipsită de riscuri, atunci cînd tehnica este corectă, reprezentînd o metodă valoroasă de diagnostic.

Prezența de *pirozis* în anamneza pacientului nu permite să se tragă concluzii privitoare la aciditatea gastrică, deoarece cercetarea sucului gastric poate arăta valori foarte variabile, de la hiperaciditate marcată pînă la anaciditate. Refluarea conținutului gastric și insuficiența cardiei, care pot avea cauze diferite, sînt constatări concludente. Relativ frecvent, acestea apar ca manifestări de însoțire în hernia hiatală sau în esofagită.

În achalazie sau în așa-numita dilatație esofagiană idiopatică, *colinesteraza* sanguină poate fi scăzută. După injecția de prostigmină sau de Mecholyl (1,5 mg Mecholyl), apar contracții tetaniforme dureroase ale porțiunii inferioare a esofagului, care sînt vizibile și la examenul radiologic. Acest semn poate fi folositor în stadiul incipient.

Stomacul *

Durerile în abdomenul superior sînt prea adesea atribuite, pe nedrept, unei afecțiuni gastrice. Din această cauză, nu este de mirare faptul că în toate lucrările se rezervă un spațiu considerabil diagnosticului diferențial al durerilor din abdomenul superior. Nu este deloc simplu uneori să se stabilească cu certitudine dacă o asemenea durere este sau nu legată de o afecțiune gastrică. În mod secundar, pot surveni manifestări din partea stomacului nu numai în bolile care interesează organele vecine, ci și în cele mai diferite boli generale, în bolile infecțioase, în staza cardiacă, precum și în majoritatea tulburărilor metabolice.

Durerile provocate prin distensia stomacului după mese pot da indicații privitoare la o afecțiune gastrică ca și apariția ritmică-periodică a durerilor, în special în afecțiuni situate în regiunea pilorică. Hematemezele în care predomină sîngele de culoare negricioasă sau cu aspect de zaț de cafea arată, la fel ca și în cazul unei melene, că sîngele a fost în contact cu conținutul gastric acid și că deci, foarte probabil, provine din stomac. O sensibilitate la presiune în regiunea stomacului reprezintă adesea numai expresia proiectării unei dureri abdominale pe plexul solar. Cînd peretele abdominal este sărac în grăsime și cu musculatura flască, este posibil să se perceapă relieful pe abdomen al unui stomac balonat, cel mai adesea destins de gaze. Procesele tumorale pot fi recunoscute uneori nu numai prin palpare, ci și la simpla inspecție, cel mai bine observînd deplasarea lor în raport cu mișcările respiratorii.

Cum poate fi pusă în evidență o tulburare a funcției stomacului ? Durerile și vărsăturile pot constitui o dovadă în acest sens, în special în cazul unei stenoze a regiunii antrale ; totuși, și alte boli ale stomacului, precum și influențe neurovegetative pot modifica peristaltismul, în așa fel încît să ducă la apariția de stări spastice sau atone.

O dilatare considerabilă a stomacului apare în coma diabetică, la fel ca și în cazurile de stenoză pilorică sau juxtapilorică ; în acest din urmă caz, ea apare abia în faza terminală, după o perioadă de hiperperistaltism, ca semn al unei decompensări neuromusculare. În intervalul dintre faza incipientă și cea avansată, apar de obicei ambele manifestări în mod alternativ. Într-o stenoză, modificarea mișcărilor peristaltice, poate fi observată sub forma unei rigidități a stomacului, chiar la simpla inspecție a regiunii. Provocarea unui clapotaj prin palpare constituie o dovadă că, concomitent cu o creștere a secreției, există și o dificultate de evacuare.

---

* În colaborare cu Priv.-Doz, Dr. K. *Krentz*

Din cele arătate se constată că tabloul clinic însuși dă unele indicații asupra tulburărilor funcționale. În ce direcții ar trebui însă îndreptate investigațiile în vederea unui examen funcțional mai aprofundat ? Pe de o parte, trebuie descoperite tulburările de motilitate, combinate mai mult sau mai puțin cu tulburări de evacuare ; pe de altă parte, trebuie cercetată activitatea secretorie a stomacului. Alte investigații constată starea mucoasei sau urmăresc descoperirea unor afecțiuni locale ale stomacului, ca ulcer, polipi, neoplasm. O privire de ansamblu poate fi realizată numai prin cunoașterea tuturor posibilităților de explorare, urmînd ca, de la caz la caz, să se aleagă metoda cea mai potrivită. Examenul radiologic deține o poziție de prim rang în diagnosticul bolilor stomacului, dar el nu poate fi dezvoltat pe larg în prezenta lucrare. Examenul radiologic permite o explorare nemijlocită a motilității tractului gastrointestinal și poate da unele indicații și asupra procesului de evacuare, dar nu poate da informații în multe alte domenii și în special în aprecierea stării mucoasei. Pentru descoperirea tulburărilor funcționale sînt mai adecvate examenele secreției, în acest scop putînd fi folosite diferite metode. Astăzi, ca și în trecut, metoda cea mai valoroasă și mai sigură rămîne examenul sucului gastric extras prin recoltare fracționată.

În ceea ce privește *metoda de recoltare a sucului gastric*, este de reținut faptul că și prin recoltarea simplă pe nemîncate cu un tub de calibru mai mare sau cu sondă subțire permanentă, se pot face aprecieri asupra stării funcționale a stomacului gol ; este însă mai bine să se cerceteze secreția gastrică bazală sau pe gol produsă într-un interval limitat de timp. Acest procedeu de diagnostic al afecțiunilor gastrice poate fi completat cu diferite probe de încărcare.

O astfel de probă o constituie chiar *prînzul de probă Boas* (35 g franzelă sau pîine albă și 400—500 ml ceai neîndulcit). De multe ori, se renunță la recoltarea de suc gastric pe nemîncate, examinîndu-se după filtrare, numai sucul gastric recoltat cu o sondă groasă, la 60 de minute după prînzul de probă. Deoarece însă, în acest mod poate fi surprins numai un singur moment, metoda nu mai este folosită astăzi decît foarte rar. Ea prezintă în schimb avantajul unei excitări fiziologice, excelente.

Printr-o tehnică corespunzătoare, introducerea sondei este mult ușurată. Cînd este cazul, se scoate proteza dentară din gură, apoi se introduce sonda, în timp ce limba este ușor trasă înainte. Sonda se introduce în așa fel încît să fie în contact cît mai apropiat cu baza limbii, fără să atingă peretele posterior al faringelui (eventual acesta se anesteziază). În momentul în care ajunge la istmul faringian, se recomandă pacientului să înghită, pentru a ușura manevra. Uneori, cînd sonda ajunge la o distanță de 40 cm de la arcada dentară, se percepe o ușoară rezistență la trecerea prin cardia. În acest caz, dacă s-a introdus un tub gros, pacientul este invitat să contracte mușchii abdominali. Dacă pentru excitarea secreției gastrice se folosesc substanțe lichide, se recomandă folosirea unei sonde cu un calibru mai subțire; recoltările se fac la intervale de 10 minute prin aspirare cu o seringă de 20 ml.

Astăzi, ca și în trecut, metoda cea mai folosită este cea preconizată de *Katsch* și *Kalk*, prin care sucul gastric se recoltează fracționat cu o sondă subțire, după introducerea unei poțiuni cu cofeină.

Se extrage de 3 ori la intervale de 10 minute întreaga cantitate de suc gastric care poate fi aspirată. Apoi, cu ajutorul unei seringi mari, se introduc 300 ml dintr-o soluție de cofeină 2%, avînd temperatura corpului, colorată cu albastru de metilen. În continuare, se recoltează, în măsura posibilităților, cîte 10 ml la intervale de 10 minute, pînă cînd secreția gastrică nu mai apare colorată în albastru. După apariția sucului gastric decolorat, se recoltează mai departe, prin aspirații repetate la intervale de 10 minute, timp de o oră, pînă cînd se scoate toată cantitatea posibilă de secreție gastrică. Se cercetează apoi în fiecare porțiune extrasă prin această recoltare fracționată, pH-ul și cantitatea de acid clorhidric liber, după metoda titrimetrică obișnuită. Conținutul în mucus al sucului gastric, ca și prezența unui reflux biliar, pot da unele indicații în anumite forme de gastrită. În mod normal, decolorarea sucului gastric apare după 30—60 de minute; în următoarele 60 de minute se pot extrage, de regulă, aproximativ 80 ml de suc gastric. În cazul cînd se poate extrage o cantitate mai mare de suc gastric, se consideră că este vorba de o hipersecreție.

Examenul microscopic al sedimentului permite studiul citologic al sucului gastric, iar examenul bacteriologic constată absența sau prezența unui număr mic de germeni, în cazul cînd conținutul în HCl este suficient, sau prezența unei populații microbiene abundente în stomacul ahilic. Cel mai adesea, se constată prezența de colibacili și, nu rareori, de ciuperci, iar în cazurile de tuberculoză deschisă, de bacili acidorezistenți. Prezența unor cantități mici de sînge poate fi datorită unor lezări mecanice, de exemplu traumatism prin sondă. Prezența de resturi alimentare pledează în favoarea unei evacuări întîrziate, cel mai frecvent un proces stenozant la ieșirea din stomac.

Unii mai practică încă proba cu alcool preconizată de *Ehrmann*, în care se administrează 300 ml alcool dintr-o soluție de 5%, colorată cu albastru de metilen. În rest, se procedează la fel ca în proba Katsch. Acțiunea centrală a alcoolului, observată uneori în cursul acestei probe, este desigur nedorită.

Pentru aprecierea rezultatelor, se pot utiliza cîteva diagrame, care să redea o activitate normală, o hiperaciditate, o hipoaciditate și o anaciditate după proba cu cofeină (fig. 54). În cazul cînd, după această probă, nu se formează deloc suc gastric, este vorba de ahilie. În proba fracționată a lui *Katsch* și *Kalk*, gradele de titrare pentru HCl liber sînt cuprinse, în mod normal, între 40 și 60, în timp ce pentru aciditatea totală valorile sînt mai ridicate. În contrast cu aciditatea liberă, prin noțiunea de aciditate totală se înțelege întreaga cantitate de acid clorhidric, deci și aciditatea tamponată, legată de mucină sau proteină. În mod normal, diferența dintre aciditatea liberă și cea totală nu trebuie să depăşească 10—15 grade de titrare. În carcinoamele gastrice distructive, în care există o mare cantitate de proteină, această diferenţă poate fi net superioară acestor cifre.

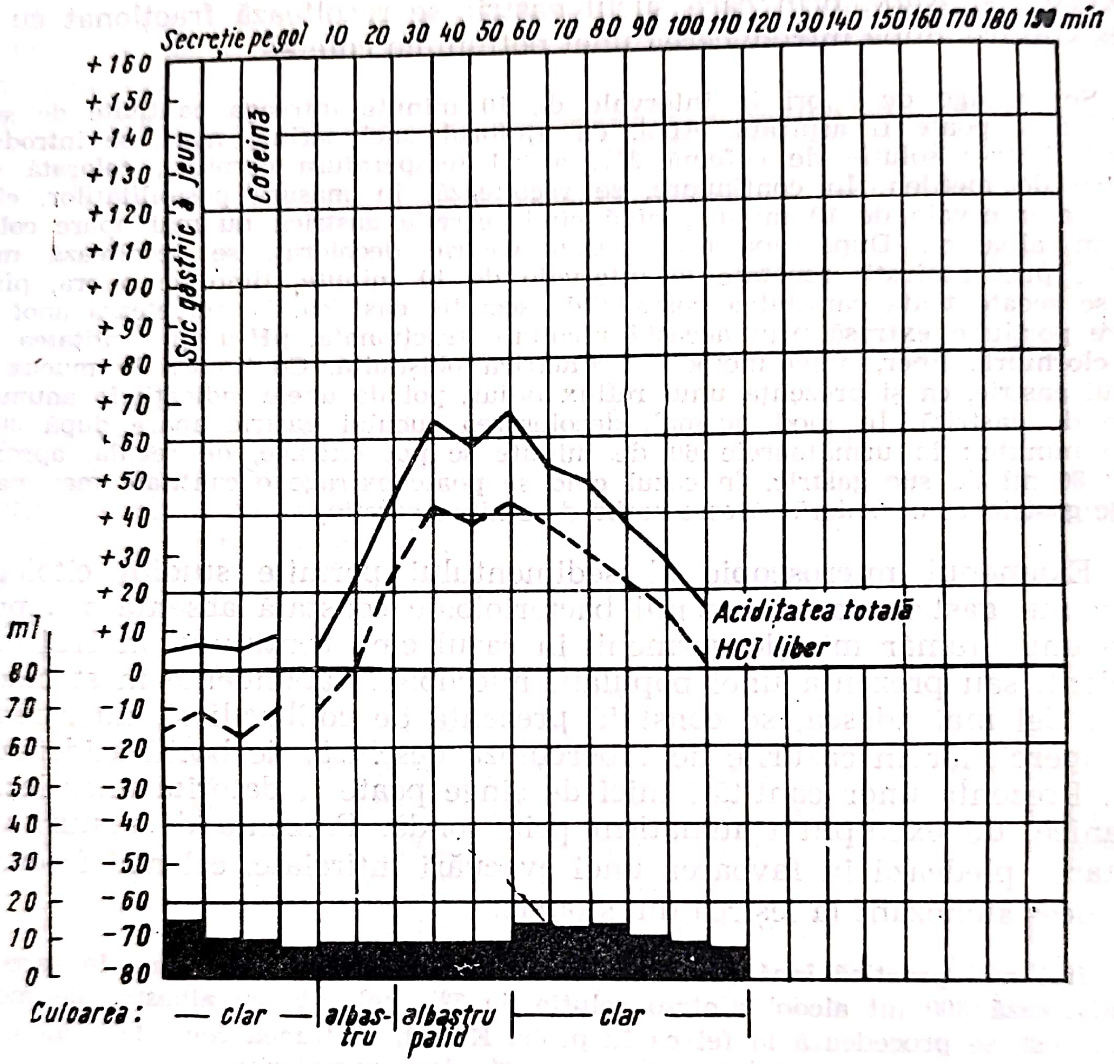


Fig. 54a. — Aciditate normală.

În hiperaciditate se constată fie o curbă rapid ascendentă, fie o curbă care creşte lent, treptat (în acest caz se spune că este vorba de curbă căţărătoare). În aceste cazuri, există şi o hipersecreţie concomitentă, valorile pe nemîncate fiind, de asemenea, sensibil crescute. Cauza o constituie, de obicei, o afecţiune juxtapilorică, cel mai adesea un ulcer duodenal. Valori ridicate ale acidităţii pot fi observate şi în gastrita acută, în timp ce în gastrita cronică apare mai frecvent o scădere a acidităţii, iar în stadiile mai avansate, chiar o ahilie. Gastrita cronică prezintă uneori o aciditate tardivă, în sensul că este vorba de o creştere întîrziată a secreţiei de acid clorhidric.

În cazul cînd acidul clorhidric liber lipsește, este necesară o excitare mai puternică printr-o injecție de histamină. În ultima vreme, se preferă excitarea cu *histalog* (50 mg), prin care reacțiile vasculare,

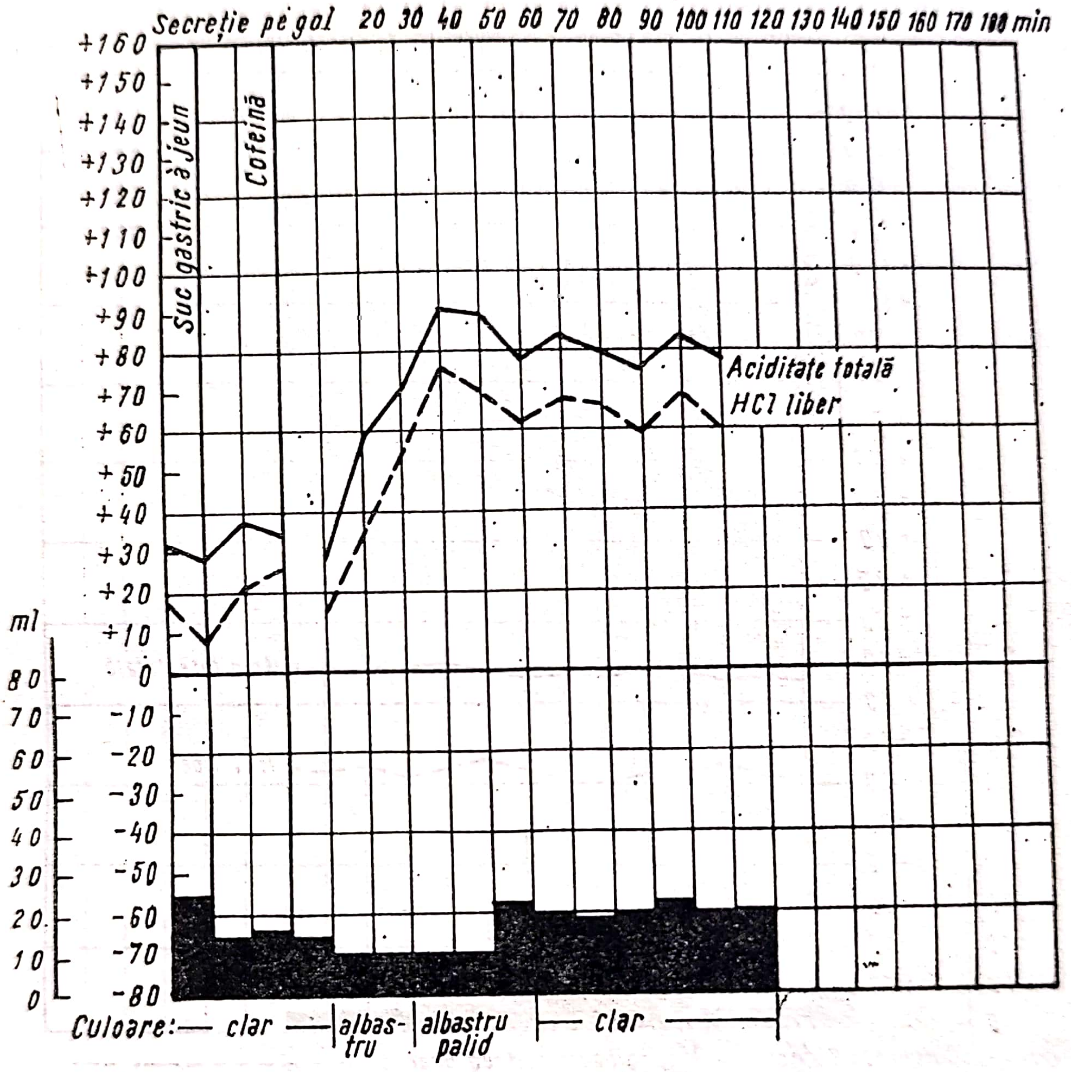


Fig. 54 b. — *Hiperaciditate și hipersecreție.*

care uneori produc neplăceri după histamină, sînt evitate sau mult diminuate. Dacă absența secreției de acid clorhidric liber se menține în continuare, se spune că este vorba de o anaciditate refractară la histamină, respectiv la histalog; acest fenomen este caracteristic pentru anemia pernicioasă. Substratul morfologic al anacidității este constituit fie de o gastrită cu infiltrarea mucoasei, fie de modificări atrofice severe.

Cercetări recente, efectuate de *Conard, Kowalewsky* și *van Geertruyden* (12), *Kay* (33), *Merten* (46), precum și de *Krentz* și *Merten* (39), au arătat că, de multe ori, secreția de acid clorhidric liber se poate totuşi produce, dacă se depăşeşte doza normală de 0,5 ml imido (0,3 mg histamină dihidroclorică). Se pot administra doze crescute de histamină, numai dacă s-a injectat, cu 15 minute înainte de probă, un antihistaminic, care nu influenţează secreţia gastrică.

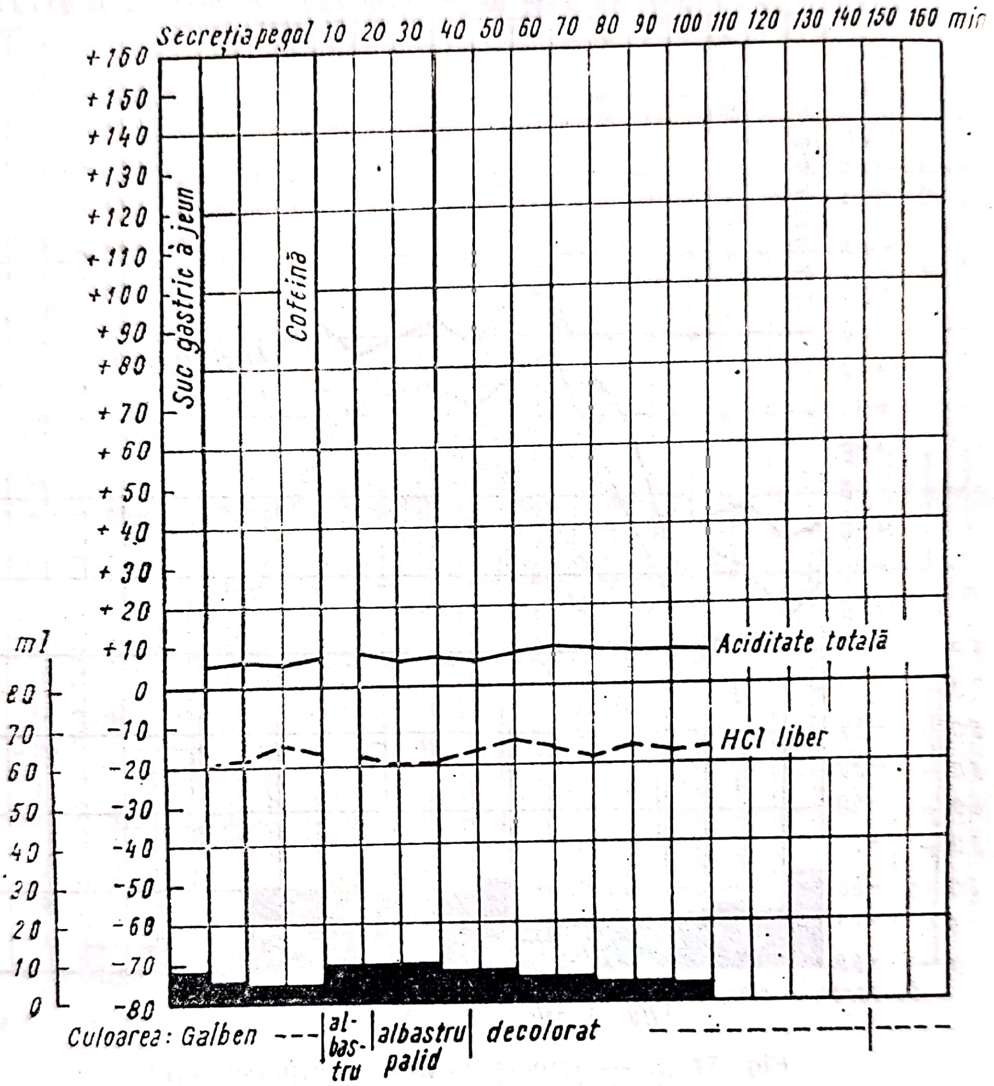


Fig. 54c. — Hipoaciditate.

Krentz a efectuat pînă în prezent peste 2 000 de analize de suc gastric, utilizînd testul întărit cu histamină, fără a fi semnalat vreun incident. Tehnica este următoarea: se injectează histamină-bază 0,01 mg/kilocorp (1 ml = 2,79 histamină fosfat = 1,67 mg imido-dihidroclorică-Roche). Ca antihistaminic, se foloseşte feniramina (100 mg i.m.) Se procedează la aspirarea continuă a conţinutului gastric, bolnavul fiind culcat, ca de obicei, pe partea stîngă, în condiţiile folosite şi pentru secreţia bazală, separîndu-se probele de suc gastric la fiecare 15 minute, timp de o oră. Dacă în cursul acestei faze, titrimetric nu se constată prezenţa acidului clorhidric liber, iar la determinarea concomitentă a pH-ului acesta nu coboară sub 6,5, se poate injecta o doză dublă de histamină (histamină-bază 0,02 mg/kilocorp) subcutan, după administrarea prealabilă a unui antihistaminic. În cazul cînd şi după acest test întărit cu o cantitate dublă de histamină nu se poate pune în evidenţă titrimetric acid clorhidric liber, se poate trage concluzia că este vorba de o anaciditate histaminorefractară (valoarea pH-ului nu trebuie să coboare sub 6).

În ultimii ani, prin punerea în evidenţă a 2 secreţii diferite primitive ale mucoasei gastrice, vechea metodă cu histamină a căpătat, în special datorită lui *Lambling*, o nouă semnificaţie. În corpul stomacului se produce o secreţie primară predominant acidă, în timp ce în regiunea pilorică se produce o altă secreţie primară alcalină. Din amestecul celor două secreţii, într-o anumită proporţie, ia naştere aciditatea sucului gastric.

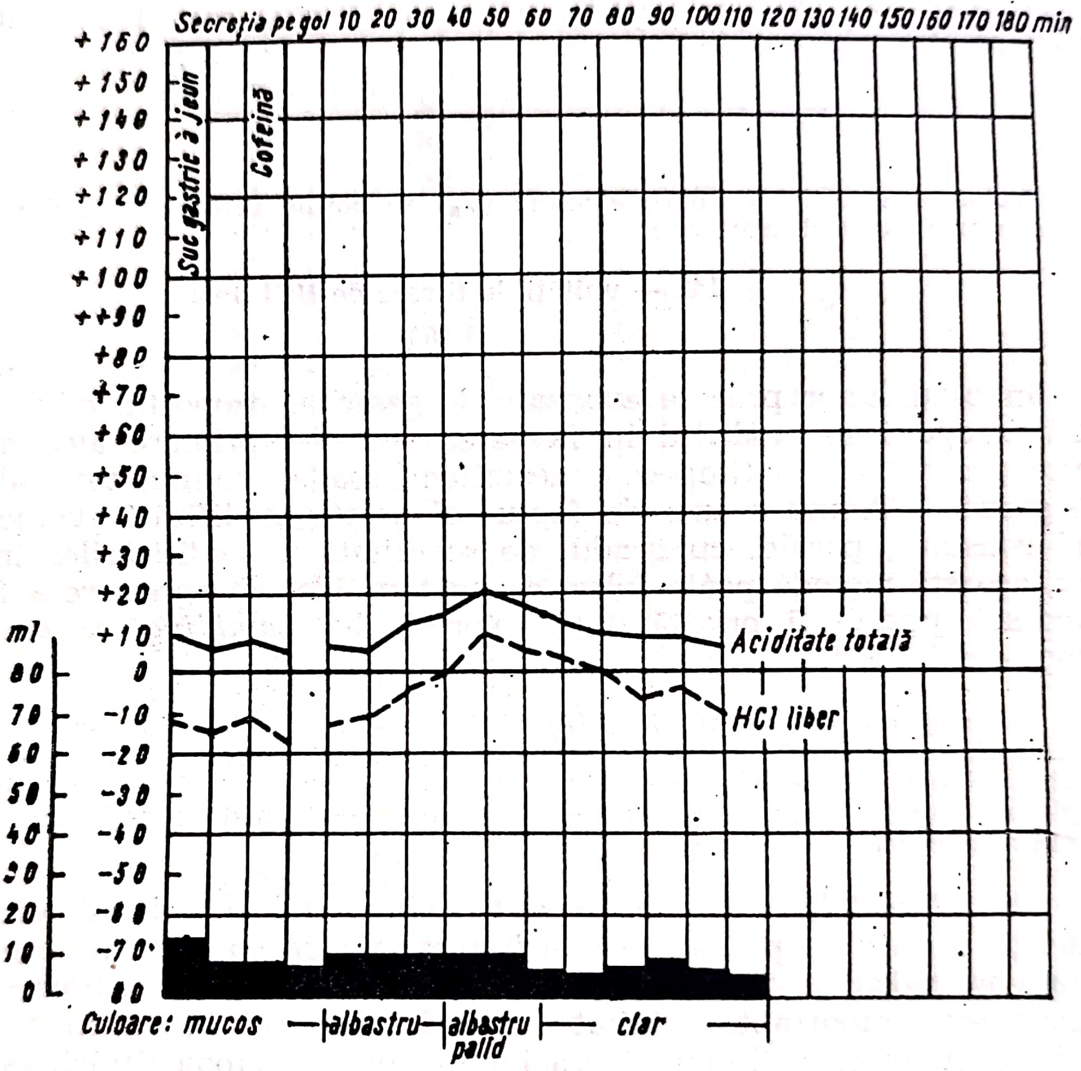


Fig. 54 d. — Anaciditate.

Secreţia primară acidă ia naştere din celulele marginale ale glandelor fundice; este vorba de o soluţie apoasă de HCl, conţinînd 143 mEq/l. Secreţia primară alcalină se compune din bicarbonat de sodiu, mucine şi clorură de sodiu. Ea are o concentraţie de 40 mEq/l şi provine din celulele cilindrice ale epiteliului de înveliş şi din celulele mucoase, precum şi din celulele glandelor pilorice. După stimulare cu histamină, funcţiunea acidă a secreţiei primare ajunge la valori duble faţă de secreţia alcalină. Aceasta din urmă s-a dovedit sensibil mai stabilă în toate afecţiunile inflamatorii ale mucoasei gastrice. Alături de determinarea celor două fracţiuni ale secreţiei primare, alcalină şi acidă, se pot determina concentraţia maximală a acidului clorhidric, volumul secreţiei gastrice într-o oră, aciditatea diferenţială şi eliminarea totală de acid clorhidric în decurs de o oră. Volumul secreţiei primare acide (V_s) poate fi calculat pentru fiecare probă după formula următoare :

$$V_s = V\,\frac{40 + \text{unități de titrare de HCl liber}}{183}$$

Volumul secreţiei primare alcaline (V_a) se obţine prin scădere din volumul total sau prin calculul următor :

$$V_a = V\,\frac{\mathbf{143} - \textbf{unități de titrare de HCl liber}}{183}$$

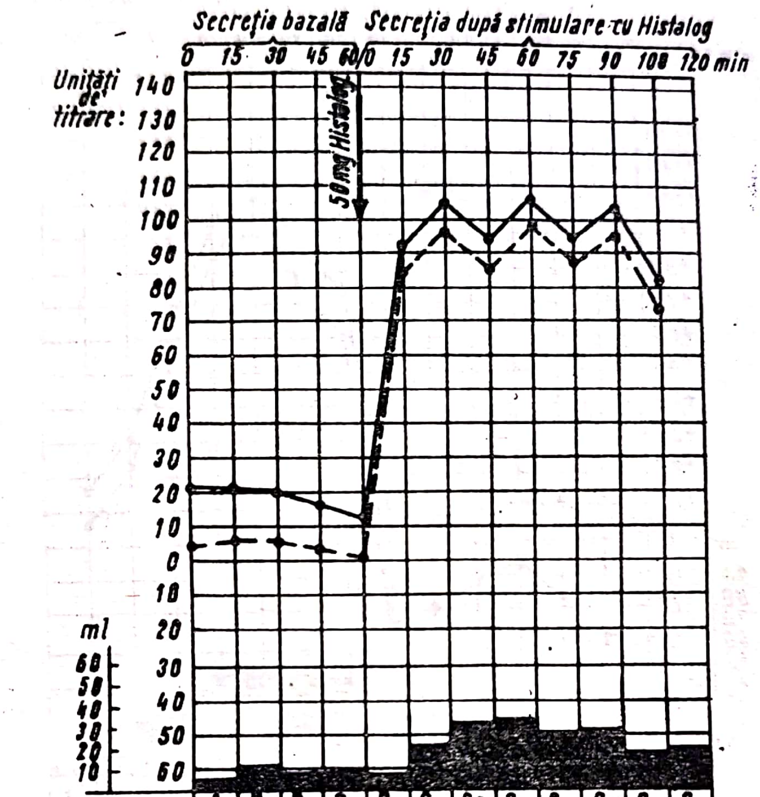
În cazul unor procese avansate de gastrită, proporţia dintre aceste două fracţiuni se modifică în favoarea secreţiei primare alcaline, care creşte procentual, în timp ce concomitent, scade volumul total al secreţiei gastrice. Ţinînd seama de faptul că aceste modificări evoluează, în mod constant, paralel cu gradul de severitate a modificărilor inflamatorii, această metodă poate folosi ca un test fidel de apreciere a funcţiei mucoasei, putînd fi privită după expresia lui *Lambling*, ca un fel de „biopsie chimică".

În contrast cu proba la histamină, creşterea volumului secreţiei după histalog (Betazol) este ceva mai lentă ; activitatea secretorie se menţine însă la punctul cel mai ridicat vreme mai îndelungată, în aşa fel încît curba ei ia forma de platou. Durata însăşi a procesului de secreţie este evident prelungită faţă de cea obţinută după histamină (fig. 55).

Din diferitele examene efectuate în sucul gastric, determinarea acidităţii reprezintă proba cea mai importantă, în special cînd este interpretată în cadrul testelor funcţionale. Pentru desfăşurarea procesului de digestie este importantă aciditatea liberă şi nu conţinutul în acid clorhidric legat. În cazurile cu hiperaciditate mare, metoda titrării este, fără îndoială, superioară determinării concentraţiei de ioni de hidrogen cu ajutorul scării de pH, deoarece valorile pH-ului prezintă, în zona puternic acidă, numai modificări de mică amplitudine. În condiţii obişnuite, ceilalţi acizi componenţi nu joacă un rol deosebit.

Hîrtia de Congo, respectiv Lackmus, este folosită pentru orientare. Cu ajutorul scalelor Kato (Merck), prin care pot fi cuprinse mai multe zone diferite de valori ale pH-ului, se poate stabili o conduită în interpretare pe baza apariţiei a diferite nuanţe de culoare, în comparaţie cu o scală de culori, stabile la lumină, cu care este prevăzut acest tabel.

Pentru uzul practic în clinică, în scopul de a aprecia participarea stomacului la desfăşurarea procesului enzimatic intestinal, metoda de recoltare fracţionată preconizată **de** *Katsch* şi *Kalk* şi-a păstrat întreaga valoare ; stimularea cu cofeină corespunde întrucîtva excitației fiziologice prin alimente. În afară de aceasta, metoda permite unele aprecieri asupra modului de golire a stomacului. Metodele de stimulare maximală parenterală vizează și scopuri speciale mai îndepărtate; ele dau informații mai strînse asupra stării în care se află mucoasa gastrică.



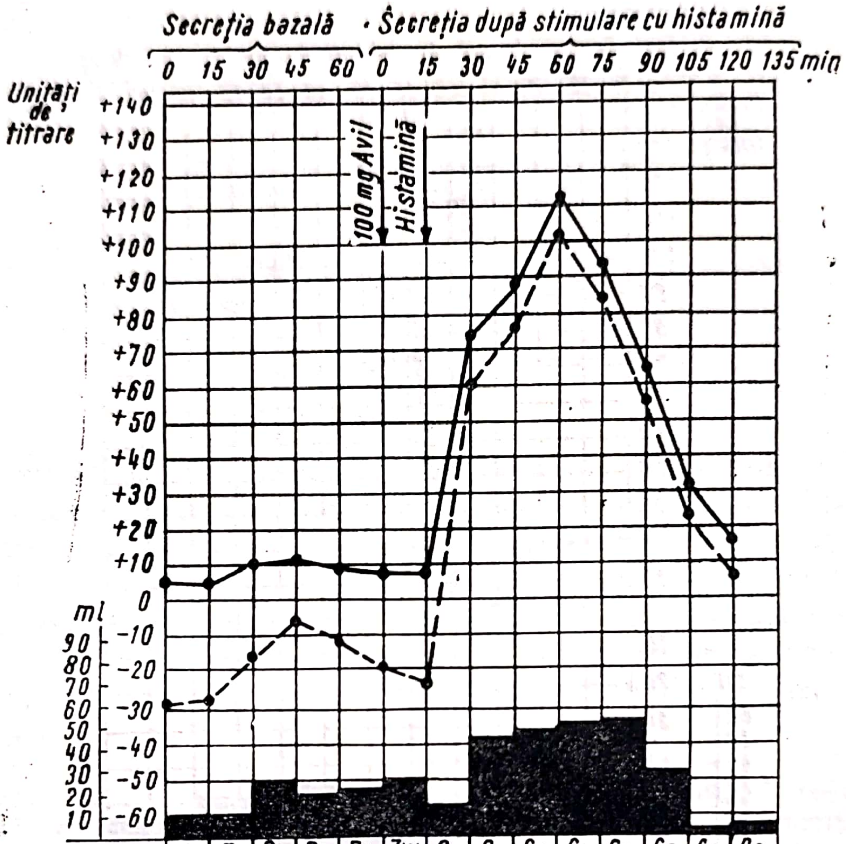
	A	B1	B2	B3	B4	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
Cantitatea (ml)	6	12	8	10	8	21	32	33	28	30	18	20
HCl liber	4	7	6	3	1	84	97	86	98	87	95	73
Aciditate totală	21	21	20	17	12	92	105	94	106	96	103	81
Culoarea	← clar →											

Fig. 55a. — Secreția gastrică după stimulare cu histalog (50 mg).

În ultima vreme, se folosesc în practică, pe scară largă, *metode de stimulare a acidității gastrice fără sondă*. Ele au însă mai mult o valoare orientativă. Datele comparative au arătat că rezultatele astfel obținute nu corespund cu cele obținute prin recoltarea cu sonda.

În *proba desmoidă* a lui Sahli se înghite un săculeț mic de cauciuc, care conține albastru de metilen.

Săculețul este închis cu un fir de catgut al cărui nod este legat foarte scurt. În prezența sucului gastric acid, firul se umflă și se scurtează, nodul se desface, astfel că substanța colorantă poate pătrunde în stomac. Ea se resoarbe și se elimină prin urină, în așa fel încît aceasta capătă o culoare albastră. Pilula desmoidă se administrează dimineața pe nemîncate; în cele 24 de ore care urmează administrării, se urmărește urina pentru a se vedea dacă se colorează. În cazul unui rezultat negativ, examenul poate fi repetat în ziua următoare, administrîndu-se concomitent un prînz de probă compus dintr-o chiflă, ceai și apă. Un rezultat pozitiv se datorește nu numai prezenței de acid, ci și activității proteolitice a sucului gastric.



	A	B1	B2	B3	B4	Zw	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Cantitate (ml)	10	8	25	20	22	26	16	46	48	53	54	30	3	5
HCl liber	-29	-27	-17	-7	-12	-20	-23	+60	76	102	83	55	22	6
Aciditate totală	6	5	10	11	9	8	8	74	87	112	93	64	32	16
Culoare:	← clar →													

Fig. 55b. — *Secreția gastrică după stimulare cu histamină* (mucoasa corpului gastric normală histologic).

Determinarea acidității cu ajutorul schimbătorilor de ioni este folosită în special în S.U.A. (64). În acest scop, se folosesc schimbătorii de cationi, care sînt administrați sub forma unei pulberi insipide și inodore, ambalată într-un pachețel în formă de capsulă care conține 250 mg cofeină. Apoi se cercetează urina.

Timp de 3 zile înaintea testului pacientul nu ia nici un medicament. În ziua examenului, trebuie să rămînă nemîncat. Pacientul își golește vezica urinară înainte de administrarea capsulei. După administrarea ei, se dă pacientului o jumătate ceașcă de cafea, concomitent cu rășina de chinină schimbătoare. După 1 oră și după 2 ore se recoltează urina și se determină concentrația de chinină. După extracția cu eter și acid sulfuric, se apreciază intensitatea de fluorescență în comparație cu soluții standard de chinină, la lumină ultravioletă. In cazul prezenței de acid clorhidric liber în stomac, ionii de hidrogen înlocuiesc cationii de chinină din rășina schimbătoare de ioni. Aceștia se leagă de clorul din acidul clorhidric, se resorb în intestinul subțire sub formă de chinină hidroclorică și, în cele din urmă, se elimină prin rinichi. Chinina este apoi decelată în urină prin fluorescență. Dacă acidul clorhidric liber lipsește, nu se mai produce înlocuirea de cationi de chinină. Aceștia rămîn legați de rășina schimbătoare și sînt eliminați ca atare pe cale digestivă, iar prin fluorescență nu se constată prezența chininei în urină.

În testul *gastracid* se administrează un colorant piridinic sub formă de drajeuri. În prezența acidului clorhidric liber acesta devine liber și se resoarbe în intestinul subțire. După eliminarea prin urină, el poate fi pus în evidență printr-o metodă simplă.

Pentru stimularea secreției, la administrarea colorantului se adaugă și 2 tablete de cofeină, care vor fi luate cu o oră înaintea drajeurilor folosite pentru test. La $1^1/_2$ ore după administrare, se recoltează urina care se diluează cu 200 ml apă, după care se amestecă cu 5 ml soluție de acid clorhidric 25% în proporție de 1 : 1. Apoi se compară intensitatea de culoare cu o scală. Dacă există acid clorhidric liber, după adăugarea de acid clorhidric 25% se obține o culoare roșie intensă. În cazul cînd apare doar o culoare roșie slabă, acidul clorhidric liber lipsește. După intensitatea colorantului piridinic în urină, se poate aprecia dacă există acid clorhidric liber în stomac. O apreciere graduală nu este posibilă.

Metodele mai sus enumerate, folosite în practica medicală de cabinet, prezintă aceeași nesiguranță în aprecierea rezultatelor ca și *capsulele de Heidelberg,* folosite în ultima vreme pe scară largă.

În principiu, *determinarea intracorporală a pH-ului* poate fi realizată pe două căi diferite :

1. Măsurarea cu o sondă de tipul unui cateter.

2. Măsurarea cu o endoradiosondă.

Alegerea unei sau a celeilalte dintre metode depinde, în ultimă instanță, de rapoartele anatomice ale cavităților cercetate, de durata examenului și de precizia cerută. Faptul că prin folosirea de sonde conductoare nu se poate asigura o traversare fără riscuri a tractului gastrointestinal, a condus echipa de cercetători a lui *Ardenne* și *Sprung,* precum și pe *Nöller* către realizarea de radioemițătoare, care pot fi înghițite. Cu toate că prin aceasta s-a realizat o linie nouă, solidă, în tehnica sondajului, nu trebuie totuși trecut cu vederea faptul că, pînă în prezent, aceste radiosonde nu au atins în întregime gradul de perfecțiune cerut. Diferențele față de valorile reale ale pH-ului oscilează între 0,5 și 2 unități de pH : ele sînt inconstante de la un moment la altul, putînd depinde, spre exemplu, de modificările survenite în compoziția electrolitului. O sursă importantă de tulburări de tensiune trebuie căutată în endosondele confecționate într-o vreme cu electrozi de magneziu, care în cuplajul cu electrodul argint/clorură de argint (concomitent cu electrodul cuplat la scara de pH), alcătuiește bateria generatoare de curent a transistorului. Prin acești factori, sînt introduse în sistem diferite cauze imprevizibile de tulburări, în așa fel încît nu se poate niciodată ști cu siguranță dacă endosonda a măsurat exact sau dacă a intervenit o falsificare primară a măsurătorii, care nu poate fi decelată. Cu toate inconvenientele cunoscute ale electrodului antimoniu/oxid de antimoniu, acesta a fost totuși adoptat în construcția radiosondelor de pH, deoarece numai acest fel de electrozi produc un curent dirijat pentru transistor. În determinarea pH-ului în practică şi în cercetarea ştiinţifică, electrodul de metal/oxid metalic a fost înlocuit cu electrodul de sticlă, deoarece în acest mod se pot face măsurători cu ajutorul voltmetrului care nu consumă curent. Pînă în prezent însă, acest electrod nu poate fi introdus decît cu o sondă conductoare, precizia măsurătorii fiind prin aceasta crescută ; se pierde însă avantajul procurat de o sondă de înregistrare care poate fi înghiţită. Din cele arătate, rezultă că, întocmai ca în multe alte probleme, pentru moment, lipseşte o soluţie fermă, adecvată pentru determinarea exactă a pH-ului cu endosonda ; totuşi tehnicile actuale aduc şi unele perfecţionări, spre exemplu cea a sistemului de electrozi a emiţătorului cu transistor selectiv. *Rowland* şi colab. au şi folosit un electrod de sticlă într-o radiosondă.

Tehnica examenului cu radioendosonde

Micul emiţător de înaltă frecvenţă, de mărimea unei capsule de antibiotice, trebuie etalonat într-o soluţie tampon la temperatura corpului, special pregătită după indicaţiile firmei producătoare. După înghiţire, frecvenţele iradiate de emiţător şi modulate de valoarea pH-ului, sînt recepţionate printr-o antenă în formă de cordon, trecută în jurul abdomenului şi înregistrate pe un sul de hîrtie. Pentru ca menţinerea sondei în stomac să fie asigurată, *Nöller* dă pacientului concomitent şi „floricele"* Prin control radiologic, se poate asigura o poziţie exactă a capsulei. Cu o poţiune alcalină se măsoară timpul de neutralizare, care va fi luat ca unitate de măsură pentru funcţia de secreţie normală (8—20 minute). În cazul unei secreţii primare alcaline puternice şi a unui suc gastric abundent, neutralizarea se produce lent ; în cazul cînd acidul clorhidric liber este abundent, neutralizarea este foarte rapidă. Indicele de eroare ridicat al metodei face imposibilă interpretarea altor aspecte, cum ar fi viscozitatea mucusului, volumul sucului gastric sau peristaltismul gastric. Capacitatea de emisie a capsulei se epuizează după circa 15 ore, încît nu mai poate fi reutilizată după traversarea tubului digestiv.

Metode de măsurare cu sondă conductoare

Pentru măsurarea pH-ului intragastric pot fi utilizate diferite pH-metre. În aceste metode de măsurare, sînt valabile principiile cunoscute de laborator ale determinării pH-ului. Pentru moment, pentru determinările intracorporale, această metodă este singura care asigură, în cercetarea ştiinţifică, rezultate precise şi reproductibile.

Uneori, în cazul unei suspiciuni de carcinom gastric distructiv, se mai cercetează încă şi astăzi *prezenţa de acid lactic*. Chiar şi depistarea microscopică a bacililor lactici poate constitui o indicaţie.

În contrast cu aceste examene, *punerea în evidenţă a enzimelor gastrice proteolitice* şi-a pierdut astăzi, în mare măsură, importanţa practică. Pentru realizarea acestui examen, se foloseşte o metodă calitativă de depistare a enzimelor cu acţiune proteolitică, în prezenţa acidului clorhidric.

---

* In text : *Popcorn flocken.*

Se introduc, în două eprubete, cîte o particulă de fibrină sau de albumină de găină, peste care se adaugă 5 ml de suc gastric filtrat. În una din cele două eprubete, se adaugă 2—3 picături de HCl 3%. Pentru realizarea unei diferențieri precise între pepsină și catepsină, sucul gastric poate fi adus, prin adăugare de acid clorhidric, la un pH de 1,8 (pH-ul de acțiune maximă a pepsinei), respectiv la 3,5 (pH-ul de acțiune maximă a catepsinei). Ambele eprubete se incubează timp de 6—12 ore la termostat, la o temperatură de 37°. Interpretarea se face în funcție de modul de comportare a proteinei. Astfel, dacă proteina rămîne nemodificată în ambele eprubete, lipsesc enzimele proteolitice. În cazul cînd proteina s-a digerat numai în eprubeta la care s-a adăugat acid clorhidric, aciditatea gastrică este absentă, fiind însă păstrată activitate proteolitică. Dacă acidul clorhidric și enzima se află în cantitate suficientă, după 2—3 ore se constată o digerare progresivă, respectiv liză, a proteinei introduse.

Această metodă nu dă decît o indicație grosolană asupra activității enzimatice a sucului gastric.

Pentru analiza cantitativă a activității proteolitice există o metodă *in vivo* și o metodă *in vitro*. Ca substrat, proteina din lapte a fost înlocuită cu o soluție de hemoglobină 2%, care are un conținut mai constant de proteină.

Metoda *in vivo* se bazează pe determinarea tirozinei-N/ml de suc gastric, rezultată într-o perioadă de timp (20—30 de minute), din scindarea proteinei unei poțiuni de probă cu proteină, care se administrează pacientului.

După aspirarea conținutului stomacal pe nemîncate, se introduc în stomac, printr-o sondă permanentă, 300 ml dintr-o soluție 2% de hemoglobină încălzită la 37° (preparată din pulbere uscată de Hb) (Riedel de Haën, München). Această poțiune de probă se amestecă bine cu sucul gastric, prin aspirarea și reintroducerea repetată a unor mici cantități. La preparare, pH-ul poțiunii de probă este de 7. După ce se amestecă foarte bine cu sucul gastric, se extrag după 20—30 de minute, 20 ml de suc gastric prin sondă, efectuîndu-se următoarele examene:

1. Stabilirea pH-ului.
2. Determinarea azotului total în 0,5 ml din proba recoltată; prin aceasta se stabilește diluția poțiunii de probă intervenită prin amestecul cu sucul gastric.
3. Determinarea azotului neproteic în filtrat de acid tricloracetic.
   a) Filtrarea printr-un filtru Schleicher și Schüll. Se usucă 1 ml din filtratul de acid tricloracetic și se efectuează determinarea azotului după procedeul *Kjeldahl*.
   b. În metoda cu tirozină se amestecă 0,5 ml din filtratul de acid tricloracetic cu 2,5 ml dintr-un amestec compus din 60 de părți apă distilată și 100 de părți acid tricloracetic 0,3 N, peste care se adaugă NaOH 0,5 N și apoi 1,5 reactiv standard de fenol diluat 1 : 3 cu apă distilată. Colorația albastră care ia naștere se măsoară fotometric la 760 mμ, după *Anson* (1). Apoi, din valoarea obținută după digestie, se extrage valoarea martorului în alb, aceasta fiind determinată prin același procedeu ca și substratul (soluția de Hb).

Pentru determinarea valorii martorului în alb se pornește de la 2,5 ml din poțiunea de probă cu Hb, proaspăt preparată. Din valoarea constatată acum se calculează scindarea poțiunii de probă, luîndu-se în considerație diluția obținută prin determinarea azotului.

4. Stabilirea activității proteolitice totale a sucului gastric la pH-ul optim de activitate a pepsinei și a catepsinei. Pentru aceasta, se aduce cu HCl 1N,

utilizînd aproximativ 6 ml din sucul gastric recoltat, la un pH de 1,8, respectiv de 3,5 ; se pune apoi la termostat și se lasă 10 minute la 37°. Imediat după aceea, se amestecă 0,5 ml din probă cu 2,5 ml apă distilată și 5 ml acid tricloracetic 0,3 N și se procedează după modul arătat mai sus.

După *Merten*, la scoaterea poțiunii de probă după 20 de minute, în mod normal globina administrată este digerată în proporție de aproximativ 40%. După 20 de minute, valorile acestei scindări se situează între 6,4—10 mg de azot neproteic și 3,2—4,7 mg de tirozină : 5 ml din poțiunea de hemoglobină conțin 16 mg azot. Așadar, valorile arătate mai sus corespund la o scindare în proporție de 40—64% din totalul celor 6 g de hemoglobină administrate în poțiunea de probă. Valori sub 6 mg de azot neproteic, respectiv 2,6 mg de tirozină, pledează în favoarea unei scăderi a activității enzimatice.

Pentru determinarea *in vitro*, se supune acțiunii enzimatice a proteinazelor sucului gastric o soluție de Hb 2% cu un pH de 1,8, respectiv de 3,5. După precipitarea, în aproximativ 10 minute, a substratului nedigerat și amestecarea filtratului cu reactiv fenol, se măsoară creșterea extincției la 750 mμ, față de o probă martor.

Pentru obținerea soluției de substrat tampon, se diluează hemoglobina cristalizată de bou (Riedel de Haën, München) cu apă distilată și se aduce la pH-ul dorit de 1,8, respectiv de 3,5, cu HCl N, sub control electrometric. Soluția de substrat tampon 2% astfel obținută nu se filtrează decît după 2 ore pentru obținerea unei concentrații apropiate de cea a hemoglobinei denaturate (filtru Schleicher și Schüll nr. 1 017 1/2) și se păstrează la răcitor cel mult 4 zile.

Pentru evitarea unui exces de substrat și a unei modificări în concentrația ionilor de H, la începutul determinării probele de suc gastric, se diluează, în funcție de aciditatea lor, cu HCl 0,1 N și apă distilată, în așa fel încît concentrația de ioni H rezultată să corespundă cu pH-ul optim al activității fiecărei enzime. Din cauza instabilității enzimei în soluții foarte diluate, aceste diluții vor fi efectuate strict numai înainte de folosire și anume :

pH sub 1,2	1 : 200
pH 1,2—1,8	1 : 100
pH 1,8—5,0	1 : 50
pH 5,0—6,5	1 : 10
pH peste 6,5	1 : 1

La fiecare 2,5 ml (dublă determinare) soluție de substrat tampon, încălzită în prealabil la 37°, se adaugă cîte 0,5 ml diluție de suc gastric rapid încălzită, totul fiind amestecat, exact după 10 minute, cu cîte 5 ml acid tricloracetic 0,3 N, pentru oprirea digerării în continuare și precipitarea hemoglobinei în exces. Deoarece proteinazele pot produce, în mică măsură, scindarea proteinei chiar în prezența acidului tricloracetic, produsele vor fi ținute în apă cu ghiață cel puțin 15 minute ; numai după aceea ele vor fi filtrate printr-un filtru pentru proteine (Schleicher și Schüll nr. 598), primii mililitrii nefiind însă folosiți pentru colorimetrie.

Pentru stabilirea valorii în proba orală, diluția de suc gastric va fi adăugată numai după precipitarea cu acid tricloracetic ; în rest se procedează ca pentru determinarea principală.

Interpretarea și definirea unității de homoglobină : se amestecă 2,5 ml din filtratul obținut cu 5 ml NaOH 0,5 N și apoi cu 1,5 ml reactiv fenol diluat 1 : 2 după *Folin* și *Ciocâlteu*. Creșterea extincției dependentă de activitatea enzimatică se citește după 10 minute de la adăugarea reactivului fenol la ELKO II cu filtrul S 72.

Rezultatele obținute prin determinarea enzimelor se exprimă în unități de Hb (U. Hb). Acestea corespund cantității de enzimă care, în condițiile mai sus arătate, scindează hemoglobina cu o viteză inițială capabilă ca, prin activitatea enzimatică într-un minut, să elibereze un număr de grupe fenolice, care cu reactivul Folin să dea o culoare identică cu cea dată de 1 mval de tirozină pe unitate etalon.

1 miliechivalent de tirozină = 181 mg este indicat drept 1 unitate de hemoglobină (U. Hb). Scindarea hemoglobinei se calculează după formula :

$$\text{U. Hb} = \frac{\text{Scindarea în } \mu\text{g tirozină} \times \text{factorul de diluție}}{10\ (\text{min.}) \times 181\ (\text{mg})}$$

Prin determinarea în serie a enzimelor gastrice la un număr mare de persoane cu aspectul histologic cunoscut al mucoasei gastrice se constată că secreția de enzimă, ca și cea de HCl, sînt concordante cu procesele inflamatorii situate la nivelul țesutului glandular. Pe măsură ce gastrita este mai avansată, scade secreția de enzimă, scăderile cele mai pronunțate apărînd în gastritele atrofice severe și în anemia pernicioasă însoțită de atrofia țesutului glandular al mucoasei gastrice. O tulburare evidentă a secreției enzimatice poate fi însă întîlnită, într-un procent ridicat, și în alte boli, care se însoțesc de atrofie gastrică, așa cum se întîmplă în cazurile de carcinom gastric, colecistită supurată și ciroză hepatică.

În trecut, prezentau o mare valoare cercetarea conținutului în proteine a sucului gastric pe nemîncate, ca și *examenul microscopic al sucului gastric uscat.*

Se introduce, pe nemîncate, o sondă subțire și se extrage secreția amestecată cu saliva înghițită odată cu introducerea sondei. După o așteptare de 15 minute se recoltează din nou secreția gastrică (de această dată pură), care cu ajutorul unei seringi se filtrează ; din filtrat se depune cîte o picătură pe mai multe lame. După uscare în aer, se efectuează examenul microscopic al preparatului.

Chiar la examenul microscopic pot fi recunoscute două zone distincte, una centrală și una periferică inelară. Zona centrală a preparatului conține cristale de clorură de sodiu, dispuse sub formă de rețea ; zona periferică conține, dimpotrivă, un strat de proteină amorfă. După cercetările lui *Henning* și *Norpoth* (25), acest inel de albumină este mai larg în gastrită. Se vorbește de fenomenul de inel pozitiv.

O zonă periferică cu o lățime de 100—150 mμ pledează în favoarea unei eliminări masive de proteină, așa cum se întîmplă, de exemplu, în gastritele severe. În aceste cazuri, inelul amorf de proteină poate prezenta întreruperi, așa-numitul fenomen de discontinuitate. Fenomenul de inel pozitiv apare în atrofia de mucoasă gastrică, în carcinomul gastric, în anemia pernicioasă și în gastrita cronică.

Electroforeza sucului gastric poate furniza, în aceste cazuri, informaţii suplimentare.

Tehnica este următoarea : se aspiră secreţia pură şi se aduce pH-ul la 6,5. La acest pH, procesele de proteoliză peptică şi cateptică sînt întrerupte. Secreţiile gastrice care conţin sînge sau bilă sînt improprii pentru examen. Secreţia recoltată se filtrează la trompa de vid, folosindu-se în acest scop filtrul lui Schleicher şi Schüll nr. 604. Din cauza cantităţii mici de proteină conţinută în sucul gastric, este necesară o concentraţie de 5 : 1, care se realizează în tuburi de dializă şi pungi de colidon cu viscozitate mare. Separarea electroforetică a fracţiunilor proteinice se efectuează după metoda lui *Grassmann* şi *Hanning* (20), la 110 V şi 2 mA. Pentru examen, este necesară o cantitate de 0,3 ml suc gastric.

În sucul gastric normal, nu pătrund decît cantităţi mici de proteină, care apar sub forma a 4 pînă la 5 benzi de proteină. În atrofiile gastrice apar dimpotrivă, vîrfuri înalte de albumină şi globulină.

Cromoscopia nu este, pînă în prezent, folosită practic ca metodă de diagnostic funcţional decît pe scară redusă. Ea dă unele informaţii asupra posibilităţilor de eliminare a unor coloranţi prin mucoasa gastrică. Metoda cea mai cunoscută este proba cu roşu neutru.

După introducerea unei sonde subţiri şi după îndepărtarea conţinutului gastric, pe nemîncate, se injectează încet intravenos 5 ml dintr-o soluţie 1% de roşu neutru ; injecţia rapidă declanşează prompt o tuse violentă şi o senzaţie de greaţă. Se aspiră prin sondă, la fiecare 1 minut, conţinutul gastric, care se introduce, fără a se pierde timp, în eprubete pregătite în prealabil. După 10 minute, se începe recoltarea sucului gastric la intervale de cîte 5 minute.

Dacă secreţia de acid clorhidric se produce, după 6—7 minute apare o coloraţie mai mult sau mai puţin intensă a conţinutului gastric aspirat. În caz de anaciditate, eliminarea colorantului nu se produce sau este întîrziată.

Această metodă, relativ simplă, permite o apreciere grosolană asupra posibilităţilor de secreţie acidă a mucoasei gastrice. O eliminare întîrziată sau absentă a colorantului se constată în atrofia avansată a teritoriului glandular al stomacului. Deoarece în procesul de secreţie pot exista unele influenţe psihice, această metodă este foarte indicată pentru diagnosticul diferenţial între o tulburare de secreţie funcţională şi una organică. De altfel, prin administrarea parenterală concomitentă de histamină, poate fi reactivată o secreţie deja dispărută a colorantului.

Examenul citologic al sucului gastric recoltat pe nemîncate reprezintă o metodă mai mult statică, dar de mare însemnătate pentru diagnosticul carcinomului gastric. În mîini experimentate, metoda poate avea o valoare egală cu a examenului radiologic. În ceea ce priveşte metodele de lucru, ele sînt redate în capitolul de citologie al acestei cărţi.

În special în cazurile dubioase, cum ar fi precizarea diagnosticului de ulcer calos, interpretarea aspectului celulelor recoltate poate avea o importanţă hotărîtoare. Dimpotrivă, valoarea acestei metode este secundară în diagnosticul afecţiunilor inflamatorii ale mucoasei gastrice. Incercări repetate nu au dus pînă în prezent la rezultate convingătoare.

Trebuie, de asemenea, avut în vedere faptul că materialul este recoltat dintr-un mediu bogat în enzime cu mare activitate proteolitică și cu o cantitate considerabilă de acid clorhidric. Din această cauză, este de presupus că procesul de digestie îngreuiază simțitor interpretarea.

Pentru reușita examenului, este necesară o recoltare foarte corectă. În acest scop, se poate acționa pe două căi : prin metoda de exfoliere mecanică și prin spălătură gastrică în scop de diagnostic.

Printre cele dintîi, pe primul loc se situează metoda descrisă în 1949 de *Henning,* prin folosirea unei sonde-tampon pentru recoltarea celulelor, despre care s-a mai discutat și cu ocazia examenului esofagian. *Panico, Papanicolaou* și *Cooper* (50), au descris o metodă specială prin raclare. Pentru realizarea ei, autorii folosesc o sondă specială cu dublu curent, peste care este trecută o teacă de cauciuc acoperită cu mătase.

Unul din canalele acestei sonde se termină cu o olivă metalică și servește la aspirarea secreției gastrice, în timp ce celălalt este prevăzut cu o serie de mici orificii, care permit trecerea aerului din tub. Peste aceste orificii este trecută teaca de cauciuc subțire a cărei suprafață este acoperită cu mătase aspră. După umflare, mătasea se freacă de peretele stomacului. Ea provoacă unde peristaltice, care conduc balonul de la cardia la pilor. Deplasarea balonului poate fi urmărită printr-o marcare corespunzătoare. În momentul în care balonul a ajuns la pilor, este tras înapoi pînă la cardia, reumplut cu aer și transportat din nou la pilor prin mișcări peristaltice. În acest mod, suprafața aspră a tubului poate desprinde celule izolate sau grupate, care pot fi aspirate cu ajutorul unei seringi prin cel de al doilea canal al sondei, o dată cu secreția gastrică nou-formată, după îndepărtarea secreției gastrice aflată în stomac pe nemîncate.

Rubin (63) a confecționat un balon special pentru examenul regiunii antrale. Acest balon este prevăzut cu o mică greutate de mercur care înlesnește pătrunderea în antru.

O altă metodă de recoltare a celulelor prin exfoliere o constituie așa-numita „perie gastrică“ a lui *Ayre* și *Oren* (3).

Aceasta se compune dintr-un tub de material plastic prevăzut la capătul distal cu o montură metalică, care conțiune un șir de peri de porc, așezați perpendicular pe planul tubului. Printr-o mișcare de rotație continuă a tubului, sub acțiunea mecanică exercitată de peri, se desprind celulele de pe mucoasa gastrică, care apoi pot fi recoltate prin aspirare.

Introducerea unei soluții în stomac și apoi extragerea ei pare să fie o metodă fiziologică. Totuși, chiar dacă se face o „spălătură gastrică“, rezultatele sînt îndoielnice. Examenul citologic al secreției gastrice pe nemîncate nu este, în general, prea valoros, deoarece celulele aspirate sînt adesea mult digerate, ca urmare a contactului prelungit cu sucul gastric. Din această cauză, este important de reținut faptul că examenul secreției gastrice pe nemîncate este, de regulă, impropriu pentru diagnosticul precoce ale carcinomului gastric, în special cînd persistă încă un anumit grad de aciditate.

Din punct de vedere practic, se procedează în așa fel încît secreția gastrică aflată pe nemîncate să fie îndepărtată cu ajutorul unei sonde gastrice de calibru mare. Folosirea unei sonde subțiri permanente nu este recomandabilă, deoarece, în special în cazurile în care sucul gastric este bogat în mucus, recoltarea celulelor se lovește de mari greutăți. *Graham, Ulfelder* și *Green* (19) au folosit ca lichid de spălătură 250 ml de soluție Ringer. După introducerea soluției, se astupă capătul sondei și se recomandă pacientului diferite schimbări de poziție. În același timp, se exercită și un masaj ușor al peretelui abdominal. Apoi se aspiră secreția existentă în stomac, se face din nou un masaj ușor după care se mai aspiră odată. Ultimul lichid de spălătură aspirat se centrifughează, se depune pe o lamă și se examinează citologic.

Deoarece în lichidul de spălătură se adună adesea cantități mari de mucus, au fost recomandate diferite soluții cu acțiune mucolitică. *Rosenthal* și *Traut* (60) folosesc o soluție tamponată de papaină cu un pH de 7,2—7,4, iar *Rubin* și *Benditt* (62) o soluție tamponată de α-chimotripsină cu un pH de 5,6. Acțiunea hemolitică cea mai puternică este exercitată de chimotripsină (pH 7,5). În aceste condiții, sînt însă digerate și celulele cuprinse în mucus, fapt care duce la necesitatea adăugării unui tampon cu un pH mai coborît.

Tabloul celular al unui om cu stomacul indemn este relativ uniform. Sedimentul este sărac în celule, prezentînd în special epitelii cilindrice digerate. În procesele importante de gastrită, se constată o înmulțire evidentă a celulelor descuamate. Alături de epiteliile cilindrice înalte, se observă celule grosolane, rapid constituite, la care nucleii nu sînt constant situați bazal. În cazul unui puseu acut, pe lîngă astfel de conglomerate celulare, apar și leucocite polinucleare. În toate formele de gastrită atrofică, pot fi întîlnite celule mari grosolane caliciforme, în care întreaga cantitate de protoplasmă a suferit o transformare mucoasă. Ele sînt deosebit de mari. Uneori, apare și o modificare a raportului nucleocitoplasmatic în favoarea nucleului. În special în anemia pernicioasă, aceste atipii sînt foarte marcate. În stările de hipersecreție din ulcerul gastric, sindromul Zollinger-Ellison și în stomacul de iritație vegetativă se înmulțesc celulele aparatului glandular. În carcinomul gastric, sînt valoroase criteriile, prin care se apreciază celulele canceroase, așa cum au fost descrise de *Papanicolaou* (53) și alții.

Celulele tumorale apar, de obicei, sub forma unor complexe celulare mai mari. Nucleii stau înghesuiți unul lîngă altul sau unul peste altul. Limitele celulare sînt neclare sau lipsesc cu totul. Structura cromatiniană a nucleilor este neregulată, nucleolii sînt mult măriți și mai numeroși. Membrana nucleară apare intens colorată. Se constată o modificare a raportului nucleoplasmatic în favoarea nucleului. Celulele sînt de talii diferite. Relativ rar se observă și mitoze. Mai frecvent apar celule tumorale gigante.

Greutăți deosebit de mari ridică uneori hemoragiile intestinale, în cazurile cînd, prin anamneză și examen obiectiv, sediul lor nu a putut fi stabilit. Melena și vărsăturile în zaț de cafea arată că sîngele a venit în contact cu sucul gastric. Cîteodată o metodă simplă, în speță *proba firului*, preconizată de *Einhorn* (15) încă din 1909, este foarte valoroasă.

De capătul unui fir de lînă albă sau al unui fir de bumbac cu o grosime de 2—3 mm, se fixează o olivă metalică pilot. Seara firul este înghițit și fixat de obraz cu ajutorul unui leucoplast. După scoaterea lui, în dimineața următoare, se constată o colorație brună, care apare cu maximum de intensitate la nivelul sediului sîngerării. Acest efect poate apărea mai clar prin adăugarea de benzidină. Ca reper se ia arcada dentară. Într-un mod mai elegant se poate proceda prin metoda cu fluoresceină. După introducerea firului de lînă, se administrează intravenos fluoresceină. După 12 ore se scoate firul și se examinează în lumină ultravioletă. Pe locul în care se află sîngele, concentrația în fluoresceină este maximă.

În ultima vreme, în cazurile cu anamneză neclară, prezența unei hemoragii intestinale poate fi demonstrată prin injectarea de hematii marcate cu ^{51}Cr. În acest caz, izotopul poate fi decelat în scaun (29).

Examenul cavității gastrice sub controlul vederii, *gastroscopia*, oferă posibilități valoroase suplimentare de diagnostic. În acest scop, se folosesc diferite instrumente. Cu toate acestea în gastroscopie, chiar prin folosirea unei tehnici abile, unele teritorii rămîn invizibile, în special regiunea fornixului și cea a cardiei, precum și unele părți din mica curbură și regiunea prepilorică. Această metodă de cercetare oferă posibilitatea de a aprecia, sub controlul vederii, aspectul și evoluția mișcărilor peristaltice și, prin aceasta, de a studia aspectul funcțional al stomacului ; nu trebuie însă trecut cu vederea faptul că, prin prezența instrumentului, stomacul nu mai lucrează în condiții fiziologice. Gastroscopia constituie, în primul rînd, o metodă complementară. Ea trebuie precedată întotdeauna de examenul radiologic.

În prezent se consideră că gastroscopia este indicată în următoarele situații :

1. Suspiciune de leziune localizată a mucoasei, cu examen radiologic neconcludent (ulcer sau carcinom).
2. Ulcer voluminos fără tendință la vindecare, la care se face diagnosticul diferențial cu ulcerul calos, carcinomul ulcerat și ulcerul malignizat.
3. Aspecte ulcerative în regiunea prepilorică și, în special pe marea curbură, dar și alte diverse ulcerații cu rigiditatea peretelui gastric și modificări care nu permit excluderea unui carcinom.
4. Absența unor manifestări locale, care ar atesta o gastrită erozivă, în cazul unei hemoragii cu sînge proaspăt.
5. Stomac rezecat cu tulburări, care duc la suspiciunea unei ulcerații, unei supurații la nivelul firelor de sutură sau unor fenomene inflamatorii în regiunea anastomozei.

Contraindicațiile sînt constituite de unele aberații anatomice situate la nivelul esofagului (diverticuli, varice, stenoze) și de modificările neoplazice din vecinătatea cardiei (pericol mare de perforație). Bineînțeles că solicitarea pacientului nu trebuie să depășească anumite limite, condiționate de o tehnică abilă și un instrumentar corespunzător. Se înțelege de la sine că anumite modificări anatomice ale coloanei dorsale și stenoze cicatriceale ale esofagului pot împiedica introducerea instrumentului, realizabilă astăzi în mod obișnuit în special cu ajutorul fibroscopului. Dezvoltarea acestuia a dus la o creștere simțitoare a posibilităților acestei metode.

O scurtă privire asupra diferitelor tipuri de gastroscoape folosite în prezent: instrumentul rigid al lui *Korbsch* (calibru 7 mm) oferă o imagine bună a stomacului, prin folosirea opticii alternante. Instrumentele semiflexibile de tipul *Wolf-Schindler*, deşi au un diametru mai mare (11 mm), sînt totuşi introduse mai simplu şi mai uşor. În schimb, cîmpul vizual este mai limitat. *Hermon Taylor* a adus o îmbunătăţire prin introducerea unui vîrf cudat, ceea ce face accesibilă regiunea pilorică. *Mancke* a confecţionat un instrument flexibil, care poate fi introdus şi lăsat pe loc; cu acesta se poate urmări, chiar din momentul introducerii în esofag, mucoasa esofagiană, cu ajutorul unui sistem optic special. Un progres simţitor este, fără îndoială, marcat de introducerea fibroscopului confecţionat de *Hirschowitz* şi colab., care în loc să redea imaginea prin lentile, o conduce prin fibre flexibile de sticlă. Nu este cazul ca în această lucrare să fie redată tehnica; pentru aceste date cititorul se va adresa lucrărilor de specialitate.

Concepţia iniţială prin care gastroscopia este considerată, în mod deosebit, indicată în diagnosticul gastritei, nu a putut fi confirmată. Biopsiile prin aspiraţie au putut pune în evidenţă, în repetate rînduri, discrepanţe evidente.

Biopsia prin aspiraţie, preconizată de *Tomenius* (67) şi *Wood* (69), este astăzi răspîndită pe scară largă. De altfel, chiar şi în trecut exista un gastroscop cu care se puteau preleva fragmente de mucoasă cu ajutorul unei pense.

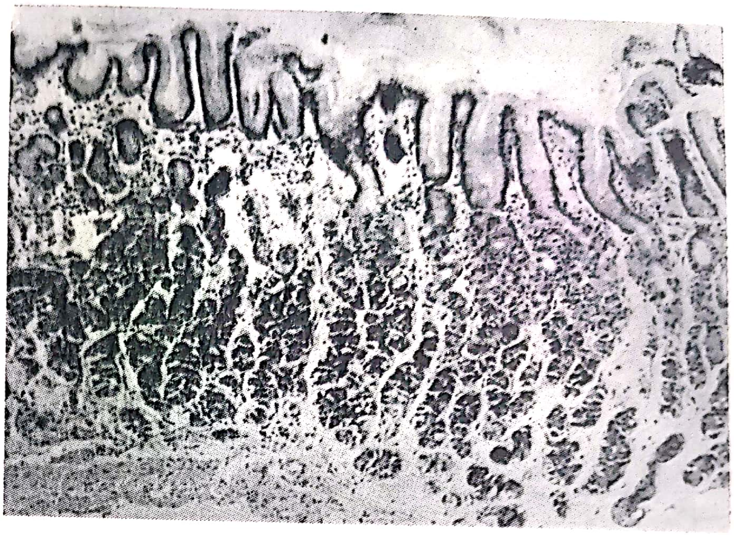
Principiul biopsiei prin aspiraţie constă în faptul că, după producerea unui vid, se aspiră un fragment din mucoasa gastrică într-un cilindru gol, care poate fi apoi separat cu precizie. În cazul unor modificări difuze ale mucoasei, nu este necesară fixarea precisă a capătului de aspiraţie într-un anumit loc. În alte cazuri, cînd se efectuează biopsii-ţintite, se procedează la introducerea instrumentului sub control radiologic.

În sistemul aplicat cel mai frecvent în Germania, după *Henning* şi *Heinkel* (24), diametrul orificiilor este de 2 mm. Presiunea negativă eficientă este de 160—180 mm. Fragmentele de mucoasă prelevate sînt depozitate în cilindru, în aşa fel încît în cursul unui examen pot fi efectuate mai multe excizii. Fiecare fragment are un diametru de 3×4 mm, ajungînd adesea pînă la *muscularis mucosae*. Ţinînd seama de aceste date, apare evident faptul că recoltarea de ţesut tumoral este foarte anevoioasă, adesea imposibilă. De cele mai multe ori se obţine numai ţesut necrozat.

Contraindicaţiile acestei metode sînt, în primul rînd, prezenţa de varice esofagiene, precum şi toate stările însoţite de diateză hemoragică. De asemenea, nu vor fi supuşi în general acestui examen, pacienţii cu hipertensiune arterială şi ateroscleroză. Deşi accidentele sînt foarte rare, totuşi trebuie avută în vedere posibilitatea unei hemoragii. Într-un caz, s-a descris o perforaţie mortală (11).

Biopsia gastrică s-a încetăţenit ferm; ea se practică la noi în toate cazurile în care există suspiciunea de gastrită, ale cărei variate aspecte pot fi astfel confirmate histologic. Bineînţeles, ea se limitează la formele cronice de gastrită (fig. 56).

Fig. 56a. — *Mucoasă normală a corpului gastric* (colorație cu hematoxilină-eozină, mărire 62,5×).



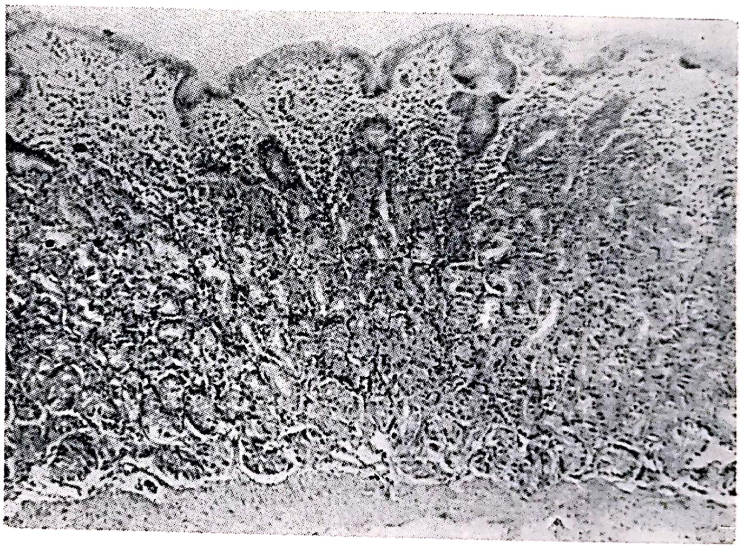


Fig. 56b. — *Gastrită în suprafață* (colorație cu hematoxilină-eozină, mărire 62,5×).

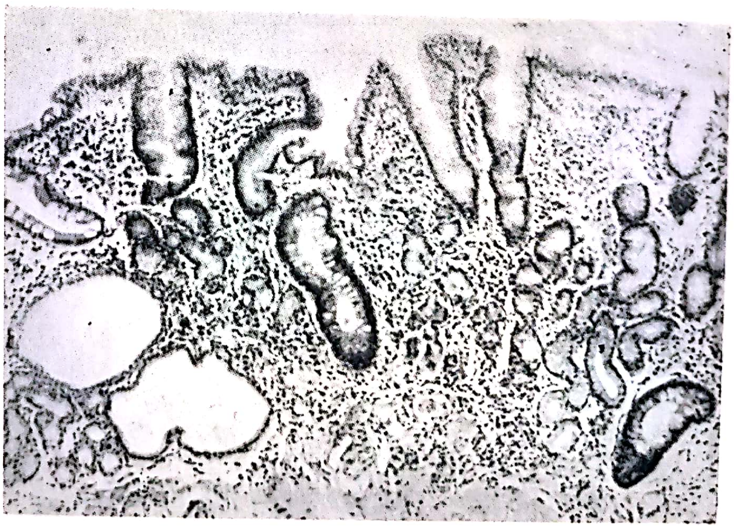


Fig. 56c. — *Gastrită atrofică ; metaplazie cu celule caliciforme* (gastrită de reconstrucție) (colorație cu hematoxilină-eozină, mărire 62,5×).

Stomacul operat

Intervențiile chirurgicale pe stomac și, în special, rezecția gastrică subtotală, operația cea mai frecventă, nu duce numai la schimbarea rapoartelor anatomice, ci antrenează și modificări mai profunde în funcționalitatea tractului intestinal proximal. Pe lîngă eliminarea din funcție a antrului, ca sediu de elaborare a gastrinei, mai are loc, prin diminuarea suprafeței corpului gastric, și o reducere a numărului de celule secretorii și, prin aceasta, o scădere a producției de acid clorhidric. Acest efect este și mai mult accentuat printr-o vagotomie concomitentă. În același timp, alături de diminuarea funcției fiziologice de secreție a stomacului, este influențată esențial și motilitatea. În absența antrului la stomacul rezecat, sînt suprimate undele peristaltice ritmice, pornite de la nivelul pilorului, urmarea fiind lipsa evacuării în puseuri a bolului alimentar în intestinul subțire.

Examenele funcționale se axează, în primul rînd, pe punerea în evidență a capacității restante de a secreta acid clorhidric și pe modul de evacuare a stomacului. Cercetarea secreției și examenele radiologice aduc o contribuție importantă, cu toate că examenul cantitativ al sucului gastric, în caz de stomac operat, este mai anevoios decît la normali, ca urmare a modificărilor rapoartelor anatomice. Cu toate că s-a renunțat la *testul cu insulină,* în explorarea funcției secretorii a mucoasei gastrice, totuși el este încă folosit în cazurile de stomac operat, pentru cercetarea urmărilor operatorii după vagotomie, deoarece indică efectul vagal, care încă se mai produce asupra secreției gastrice.

Conduita practică în testul cu insulină este următoarea:

În ziua examenului, se introduce bolnavului, pe nemîncate, o sondă gastrică subțire. După aspirarea conținutului gastric, la pacientul neoperat, se scoate mai întîi secreția aflată pe nemîncate, recoltîndu-se timp de o oră, în probe separate la fiecare 15 minute. În caz de stomac operat, recoltarea secreției bazale nu poate fi efectuată, deoarece scurgerea secreției prin gura anastomotică necontrolată se face în condiții cu totul neobișnuite. În aceste cazuri, după introducerea sondei, se administrează insulină obișnuită intravenos 0,15—0,20 U./kilocorp și se controlează glicemia înainte și după administrare la intervale de $1/2$, 1, 1 $1/2$ și 2 ore. Timp de două ore după administrarea insulinei se aspiră continuu sucul gastric, care este repartizat în probe separate, la intervale de 15 minute. Deoarece în cursul acestui test survine, în mod normal, o hipoglicemie, care în unele împrejurări poate să ducă la șoc hipoglicemic, este necesar să fie gata pregătită o soluție sterilă de glucoză 10—15% pentru a putea fi administrată intravenos.

În mod normal, după administrarea insulinei, glicemia coboară la valori sub 50 mg%, concomitent cu o stimulare puternică a secreției gastrice; după vagotomie acest fenomen nu se mai produce.

Pentru o orientare corectă în alegerea metodelor de examen funcțional este indispensabilă cunoașterea tulburărilor care survin după intervențiile chirurgicale. Se deosebesc, ca urmări postoperatorii directe, trei tipuri de tulburări: 1) suferințe locale; 2) sindromul dumping; 3) simptome generale de carență.

Suferinţele locale pledează, în primul rînd, pentru existenţa unui ulcer recidivant, al cărui sediu se poate afla fie pe bontul gastric, fie la nivelul anastomozei sau pe jejun. La stomacul rezecat prin intervenţia tip Billroth I, ulcerul bontului poate fi pus, cel mai adesea, în evidenţă prin examenul radiologic, în timp ce după rezecţia tip Billroth II se descoperă mai bine prin gastroscopie. Ulcerul peptic jejunal se dezvoltă numai în prezenţa unui suc gastric bogat în acid clorhidric, deci cînd a rămas pe loc o porţiune prea mare din mucoasa corpului stomacului, cînd a fost lăsată pe loc mucoasa prepilorică secretoare de gastrină sau cînd există un sindrom Zollinger-Ellison.

Pentru diagnosticul radiologic al unui ulcer peptic jejunal, metoda cea mai indicată este radioscopia în ortostatism cu compresia concomitentă a epigastrului, pentru îndepărtarea anselor intestinale suprajacente. Ulcerul peptic jejunal poate fi recunoscut prin modificările radiologice situate la nivelul ansei jejunale interesate. Se constată îngustări ale intestinului subţire, cu staza consecutivă a substanţei de contrast, ca şi neregularităţi ale pliurilor mucoasei. Distal de sediul ulcerului, ansa intestinală este, cel mai adesea, dilatată printr-un mecanism reflex ; cînd examenul radiologic se face în picioare, aceasta atîrnă cel mai adesea flasc în jos. Pliurile mucosei nu mai au o dispoziţie circulară, ci iradiază în lung, avînd ca punct de plecare leziunea ulceroasă.

Vărsăturile, care apar la puţine zile după intervenţie, pot fi provocate de un edem situat la nivelul anastomozei. Dacă, dimpotrivă, ele apar la un interval mai mare după operaţie, trebuie avută în vedere posibilitatea unei anastomoze prea înguste. În aceste cazuri, la examenul radiologic se constată o tulburare de evacuare cu staza substanţei de contrast în bontul gastric. Cauza ar putea fi însă şi dezvoltarea unui carcinom pe bontul gastric. Cauza vărsăturilor biliioase ar putea fi un sindrom de ansă aferentă (afferent loop-syndrom). În acest caz, apar greţuri, senzaţie de plenitudine şi apăsare şi dureri în hipocondrul drept. O stînjenire a tranzitului în ansa aferentă prin cudură, deplasare sau torsiune, duce, prin stază retrogradă, la manifestări asemănătoare.

Pe lîngă suferinţele locale descrise, se pot instala şi manifestări de sindrom de ansă oarbă (blind-loop-syndrom), cu tulburări de utilizare, slăbire, steatoree, hipoproteinemie şi anemie prin carenţă de vitamină B_{12}. În aceste cazuri, examenul radiologic precizează rapoartele anatomice. Substanţa de contrast umple mai întîi ansa aferentă, iar apoi pătrunde înapoi în stomac de unde este fie expulzată printr-o vărsătură, fie dirijată mai departe în ansa eferentă.

Simptomele de malnutriţie, care apar, în general, numai după un interval mai lung de la intervenţie, au drept cauză fundamentală absenţa scindării chimice a alimentelor, consecutivă absenţei funcţiei secretorii a stomacului. Carenţa de acid clorhidric şi a enzimelor gastrice, elaborarea nefiziologică a hormonilor activatori ai mucoasei intestinului subţire (secretina, colecistokinina) şi evacuarea accelerată a stomacului restant determină excitarea mucoasei jejunale, cu modificări secundare, care adesea pot fi evidenţiate histologic. Din punct de vedere clinic, se constată apariţia unui sindrom de maldigestie, consecutiv unei tulburări în funcţia de resorbţie a mucoasei intestinului subţire.

După *Hafter* (21), aceste simptome de carenţă după rezecţie gastrică apar la aproximativ o treime din bolnavii operaţi. În aproximativ 30% din cazuri, ele evoluează discret, imprimînd un caracter de boală evidentă numai într-o proporţie mai mică de 5%. În aceste cazuri, semnul cel mai frecvent îl constituie o imposibilitate de creştere în greutate. În prezenţa unui sindrom de ansă oarbă (blind-loop-syndrom), se constată, alături de steatoree, o carenţă de vitamină A cu hemeralopie şi hiperkeratoză foliculară, precum şi o tulburare de resorbţie a vitaminei B_{12} (anemie megaloblastică). Scindarea incompletă a proteinelor duce la o resorbţie nesatisfăcătoare de aminoacizi, care poate antrena, în continuare, o hipoproteinemie cu scăderea presiunii oncotice şi, în cele din urmă, instalarea unor edeme generalizate ((hidropizie). Ca o consecinţă a diminuării cantităţii de proteine din oase, în sistemul osos se fixează o cantitate insuficientă de calciu avînd drept consecinţă o osteoporoză. Osteomalacia traduce o resorbţie insuficientă de calciu şi fosfor şi probabil şi de vitamină D. În cazuri rare, în special la femei, se constată o deficienţă în resorbţia fierului alimentar, în aşa fel încît, alături de o anemie hipocromă, poate fi observată şi o sideropenie larvată cu oboseală şi adinamie.

În tabloul simptomatic al suferinţelor determinate de stomacul operat, o poziţie centrală o deţine sindromul dumping. Cînd sindromul apare precoce, se manifestă prin senzaţii de apăsare, balonare şi plenitudine, precum şi prin dureri cu caracter de colică însoţite de greţuri şi tendinţă la vărsături, mergînd paralel cu o exagerare a peristaltismului pe toată întinderea tubului digestiv şi diaree consecutivă. În sindromul dumping tardiv apar slăbiciune, vertije, crize sudorale ca şi tulburări cardiace, de tipul anginei pectorale; cînd tabloul clinic este complet, apare hipoglicemia spontană. În general, tulburările dispar treptat, primele în 20—60 de minute, iar ultimele, uneori, numai după 2—3 ore.

Apariţia sindromului dumping nu este dependentă de modul în care s-a practicat rezecţia gastrică; de asemenea, nu se poate stabili vreo legătură cu mărimea bontului gastric restant. Drept cauză de apariţie a sindromului este considerată distensia bruscă a ansei jejunale superioare, prin golirea precipitată a porţiunii restante a stomacului. Un rol important în golirea rapidă a stomacului îl constituie revărsarea unei soluţii hiperosmolare, precum şi, mai ales, resorbţia foarte rapidă a glucozei în intestinul subţire, urmată de efectele fizico-chimice, respectiv metabolice, ale acestei resorbţii. La apariţia sindromului dumping este posibilă şi participarea unei excreţii exagerate de histamină şi de serotonină. Determinările curente ale glucozei pot da indicaţii asupra modului în care se efectuează resorbţia hidrocarbonatelor.

Stomacul în sindromul Zollinger-Ellison şi în adenomul insular insulinoformator

Sînt caracteristice, în primul rînd, prezenţa ulcerelor recidivante ale stomacului sau ale duodenului, concomitent cu o hipersecreţie abundentă. La recoltarea fracţionată a sucului gastric, se constată atît pe nemîncate, cît şi prin aspiraţia continuă în timpul nopţii printr-o sondă subţire permanentă, o secreţie gastrică în cantitate mare, puternic acidă, care prezintă doar o accentuare minimă sau nulă a gradului de aciditate, după stimulare cu cafeină, alcool sau histamină; aceasta este aşa-numita secreţie permanentă supramaximală. Ea este provocată de mici adenoame producătoare de gastrină, situate la nivelul capului sau cozii pancreasului. Formarea gastrinei sau a unei substanţe asemănătoare cu gastrina stimulează celulele marginale, ducînd la hipersecreţie gastrică acidă. În aceste cazuri, nu se constată semne de hipoglicemie.

Într-o treime din cazurile cu tumori ale corpului sau cozii pancreasului, adenoamele sînt multiple, astfel încît numai hemipancreatectomia, asociată de obicei cu vagotomia pot ajuta bolnavul. Jumătate din aceste adenoame insulare, mai devreme sau mai tîrziu, au tendinţă la malignizare ; evoluţia lor este relativ lentă, cu apariţia de metastaze tardive.

Adenoamele insulinoformatoare provoacă accese de bulimie, torpoare, confuzie, stare de slăbiciune şi oboseală generală, mergînd pînă la somnolenţă şi pierderea conştienţei. Prezenţa acestor simptome caracterizează sindromul de hipoglicemie spontană. Administrarea intravenoasă de glucoză, care suprimă imediat acest sindrom, are importanţă în stabilirea diagnosticului. O glicemie cu valori mai mici de 50 mg%, precum şi senzaţia de foame, confirmă această suspiciune. La caz, diagnosticul funcţional trebuie condus în modul arătat cu ocazia hipoglicemiei spontane. Creşterea secreţiei gastrice, în această formă de tumoare, este interpretată ca un efect vagal cu hipersecreţie şi cu formare de aciditate accentuată.

Intestinul subţire

În cadrul intestinului subţire, duodenul ocupă, din mai multe puncte de vedere, un loc special ; bulbul aparţine de fapt stomacului datorită afinităţilor pe care le are şi modului de îmbolnăvire. De la nivelul bulbului duodenal porneşte reflexul de deschidere a pilorului, declanşat prin neutralizarea alimentelor ingerate, care conţin acid clorhidric. Secretina şi pancreozimina produse la nivelul mucoasei duodenale antrenează stimularea secreţiei pancreatice. În faţa acestor funcţiuni, activitatea secretorie proprie a acestei porţiuni proximale a intestinului subţire dispare. Procesul de digestie început aici, este dominat de cantitatea mare, aproximativ 1,5 l/zi de secreţie produsă de pancreas şi de sistemul hepatobiliar (la capitolele respective au fost studiate în amănunt activitatea şi caracterul lor funcţional). Duodenul prezintă importanţă şi pentru faptul că este sediul de resorbţie a anumitor substanţe (de ex., Ca şi Fe).

În ceea ce priveşte studiul formei, tonusului şi motilităţii intestinului subţire este de subliniat aportul examenului radiologic. La nivelul duodenului, acest examen are o importantă valoare de diagnostic, deoarece poate da relaţii şi asupra organelor de vecinătate, în special asupra unor afecţiuni pancreatice. În restul intestinului subţire, examenul radiologic poate face aprecieri asupra modului de trecere a substanţei de contrast şi asupra stării mucoasei ; în unele tulburări funcţionale se formează cantităţi anormale de gaze, iar în caz de tulburări concomitente de tonus şi de transport, apar imagini hidroaerice. Creşterea secreției apare în mod evident. Examenul poate fi efectuat în continuarea radioscopiei gastrice, mai bine prin introducerea unei sonde duodenale, prin care se poate doza cantitatea de substanță de contrast (asupra acestei probleme merită a fi reținute datele publicate în literatura de specialitate).

Ținînd seama de poziția centrală pe care intestinul subțire o deține în gastroenterologie, ca sediu al schimburilor alimentare, în ultima vreme cercetările asupra motilității și funcției de resorbție a intestinului subțire, s-au intensificat efectuîndu-se bineînțeles și examenul materiilor fecale, care poate aduce date importante privitoare la bilanțul alimentar. Această problemă merită să fie discutată mai pe larg.

Studiul motilității intestinului subțire arată că nici una din metodele folosite pînă în prezent nu poate da, în mod ideal, indicații asupra caracterului pe care-l prezintă mișcările intestinului.

În metodele simple, cum ar fi introducerea de baloane umplute cu aer, intestinul se află, în cursul examenului, într-o stare de distensie nefiziologică. Deși perfecționarea tehnicii manometriei, prin măsurarea presiunii din lumenul intestinal, cu ajutorul unor mici baloane sau sonde deschise, tehnică folosită concomitent cu examenele radiologice sau cinematografice, permite un examen mai aprofundat, totuși înregistrarea rămîne limitată numai la cîteva porțiuni, procedeul putînd cuprinde numai un sector restrîns. Din motive lesne de înțeles, o asemenea sondă nu poate fi introdusă decît în porțiunile proximale ale intestinului subțire. Prin combinarea metodelor manometrice cu cele radiologice, s-a constatat un paralelism între creșterea presiunii din lumenul intestinal și starea de contractură a peretelui abdominal.

Baloanele umflate acționează ca un corp străin ; în plus, ele stînjenesc și întoarcerea venoasă. Presiunea, obținută prin măsurare, reprezintă în sine suma mai multor modificări de presiune. Aceste baloane au o lungime de cel puțin 3 cm și, pe cît posibil, nu trebuie să depășească 5—6 cm. Mai există, în plus, inconvenientul că în acest sistem umplut cu aer se produce o compresie a aerului. Din această cauză, modificările de presiune mai mici nu se înregistrează. Pe de altă parte, modificările de presiune dintr-un sistem umplut cu aer, pot fi decelate numai cu o frecvență de 5—8 pe minut ; după administrarea de substanțe colinergice și anticolinergice, pot fi puse clar în evidență modificările de motilitate intestinală, față de grupe martore de control. Cea mai exactă pare a fi o metodă în care sonda reprezintă un sistem deschis, prin care se introduce lichid în curent continuu, înregistrîndu-se rezistențele care se opun curentului.

Prin folosirea acestei metode pot fi decelate mai multe tipuri de unde :

Unde de tip I. Sînt unde joase, monofazice, cu o amplitudine de 5—15 cm și o durată de 5—20 de secunde care se produc cel mai adesea, ritmic.

Unde de tip II. Sînt unde monofazice cu înălțimea și durata mai mare decît undele de tip I : înălțimea coloanei de apă 10—50 cm și durata 10—60 de secunde.

Unde de tip III. Sînt unde complexe. Acest tip de unde, sînt produse de modificări ale tonusului bazal și presiunii bazale. Amplitudinea oscilează între 10—40 cm de apă ; durata undelor este foarte variabilă, putînd merge de la cîteva secunde pînă la cîteva minute.

Unde de tip IV. În mod fiziologic acest tip de unde pare să se producă numai la nivelul colonului. Ele apar sub forma unor unde mai simple, care ating o înălțime a coloanei de apă de 14—16 cm și durează aproximativ 1—2 minute.

Ținînd seama de reticențele arătate la început, privitoare la metodele de cercetare, undele de tip I nu trebuie puse în legătură cu undele cu caracter oscilant, segmentar, circumscris şi nepropulsiv, care apar la examenul radiologic. De asemenea, undele de tip III pot fi expresia unor mişcări peristaltice propulsive ale intestinului, dar ele apar şi în afara acestor mişcări decelabile radiologic. Aceste scurte observaţii par să constituie suficiente elemente pentru a dovedi că analiza motilităţii intestinului subţire necesită încă cercetări mai aprofundate.

Sonda Miller-Abbott este indicată atît pentru examenul secreţiei, cît şi pentru examenul motilităţii.

Cu ajutorul unui tub se umflă un balon care închide lumenul intestinal ; pe cale orală poate fi realizată astfel aspirarea conţinutului duodenal. În cazul unei opriri în cursul introducerii sondei, poate fi descoperită concomitent, prin control radiologic, o stenoză. Aspirarea conţinutului intestinal dă posibilitatea efectuării unui examen citologic din materialul recoltat de la nivelul regiunii afectate, putînd duce în acelaşi timp şi la descoperirea sursei unei hemoragii. Prin umflarea balonului, pot fi uneori provocate dureri abdominale, cu acelaşi caracter ca cel al durerilor pe care pacientul le prezenta dinainte. Prin această reproducere a unei dureri tipice, se poate uneori decela sediul tulburării de tranzit prin aderenţe sau localizarea unei tumori, care nu a putut fi depistată prin examen radiologic.

În cazul unei încetiniri de tranzit, chiar un indiciu grosolan privitor la motilitatea intestinală poate fi important. La omul sănătos, sonda ajunge la cec în cel mult 9 ore. Dacă acest termen nu este depăşit, pot fi eliminate tulburările organice mai importante de motilitate ale intestinului subţire. În prezenţa unei obstrucţii parţiale, sonda zăboveşte uneori 2—3 ore într-un anumit segment intestinal. Acest fenomen devine mai pregnant în cazul cînd sonda nu înaintează, chiar dacă pacientul mănîncă şi umblă. De cele mai multe ori, astfel de obstrucţii parţiale nu se datoresc unor tulburări spastice de tonus, ci sînt de natură organică. Acei care folosesc însă aceste mijloace de diagnostic trebuie să fie atenţi să nu provoace o obstrucţie totală prin însăşi manevra de sondaj !

Cu ajutorul sondei Miller-Abbott pot fi puse în evidenţă tulburările de resorbţie de la nivelul intestinului subţire. Prin spălături intestinale pe segmente cu anumite soluţii nutritive, se poate aprecia capacitatea de resorbţie. Această metodă nu a căpătat însă, pînă în prezent, o utilizare clinică mai largă. Multă vreme nu s-a ţinut seama în diagnostic de jejun şi ileon, segmente extrem de importante ale tractului intestinal pentru desfăşurarea proceselor de digestie şi resorbţie. Ele sînt cu siguranţă demne de toată atenţia. Prin metode speciale, de exemplu pentru studiul resorbţiei vitaminei B_{12} sau al prelucrării grăsimilor, pot fi obţinute date, cel puţin sumare, asupra funcţiei de resorbţie a intestinului subţire. Acelaşi lucru este valabil şi pentru testul de resorbţie a fierului (vezi „Anemii feriprive").

Studiul resorbţiei hidrocarbonatelor după o administrare unică de glucoză reprezintă o metodă simplă. Pacienţii primesc 1×50 g glucoză, administrată, cel mai bine, prin sondă duodenală. În cazul unor tulburări de resorbţie, glicemia nu depăşeşte pe nemîncate, valoarea de 40 mg%. Acest test simplu este pozitiv la aproximativ 90% din bolnavii cu sindrom de malabsorbţie. Uneori, apar însă curbe turtite şi la pacienţi fără afecţiuni intestinale. O creştere mai mică de 25 mg% a glicemiei pe nemîncate constituie un argument în favoarea acestei tulburări ;

totuși astfel de rezultate se constată și la aproximativ 20% din oamenii sănătoși. O glicemie pe nemîncate mai mică de 70 mg% poate, chiar prin ea însăși, să constituie un indiciu pentru o tulburare de resorbție. De altfel, chiar constatarea unor curbe de aspect normal nu poate exclude un deficit de resorbție. În fond, aceste teste reprezintă numai metode de orientare.

Administrarea de D-xiloză este importantă, în special, pentru datele pe care le poate furniza cu privire la resorbția hidrocarbonatelor. Această pentoză se resoarbe în absența unui mecanism activ de transport ; ea pătrunde însă doar în mică măsură în procesul de metabolism. Tehnica de dozare în sînge și în urină a acestui produs zaharat nu este prea complicată. Devieri de la normal apar la 90% din bolnavii cu steatoree ; testul este rar pozitiv la pacienți fără afecțiuni digestive. De asemenea, testul este negativ în cazurile de insuficiență pancreatică.

Tehnică. Se administrează 25 g D-xiloză dizolvată în 250 ml apă sau ceai slab, după care se golește vezica urinară. Imediat și după 2 ore, pacientul mai bea cîte 250 ml de apă sau de ceai slab pentru sporirea diurezei. Se colectează urina eliminată în primele 5 ore de la începerea probei. În aceste prime 5 ore, persoanele sănătoase elimină prin urină 4—5 g de D-xiloză. În cazul cînd cantitatea dozată este mai mică de 3 g, se consideră că este vorba de o tulburare în resorbția enterală. Deoarece administrarea unei cantități de 25 g de D-xiloză poate provoca uneori manifestări diareice, în ultima vreme nu se mai dau decît 5 g. Eliminarea prin urină a unei cantități mai mici de 1,2 g în primele 5 ore de la administrarea acestui zahăr, constituie un indiciu de tulburare de resorbție. Rezultatele testului apar falsificate în caz de insuficiență renală. În același sens, acționează întîrzierile de evacuare ale stomacului.

Comunicări apărute în ultimii ani arată că tulburările de resorbție a dizaharidelor pot surveni și la vîrsta adultă.

Pentru punerea lor în evidență, pacienții primesc *dizaharide, respectiv monozaharide în probe paralele,* administrate, cel mai bine, direct în intestinul subțire prin sonda duodenală.

După administrarea produsului zaharat, se procedează la determinarea glicemiei la intervale de 10, 20, 30, 60, 90 și 120 de minute. O creștere a glicemiei cu peste 40 mg% față de valoarea inițială atestă o resorbție suficientă a dizaharidului, care a fost scindat în monozaharide la nivelul epiteliului intestinal sub acțiunea dizaharidazelor, putînd fi decelat sub formă de glucoză.

Tulburările de resorbție a grăsimilor se decelează în special prin examenul scaunului. Chiar examenul macroscopic al scaunului atrage atenția asupra faptului că acesta este moale, neformat, avînd o culoare care poate merge de la brun-deschis pînă la gălbui. Scaunul prezintă un aspect unsuros și o consistență uleioasă. Examenul microscopic reprezintă o metodă de elecție. În 75—85% din cazuri, cu ajutorul acestui examen poate fi diagnosticată o steatoree.

În acest scop, se suspendă o porțiune de fecale de mărimea unui bob de mazăre în soluție fiziologică salină și se amestecă cu o soluție de Sudan III. Picăturile de grăsime au un diametru de 1—40 μ, sînt de mărimi diferite și se colorează în galben-roșcat cu Sudan III. Acizii grași se prezintă sub forma unor ace de grăsime (8—30 μ), cu suprafața neregulată. Săpunurile apar ca niște mase amorfe. Dacă se adaugă 1—2 picături de acid acetic la marginea lamelei și se încălzește cu atenție lama ușor deasupra flăcării, săpunurile se transformă în acizi grași, diagnosticarea lor devenind astfel mai accesibilă.

O altă metodă foarte simplă și utilă este următoarea. Într-un cilindru de sticlă de 10 ml, se introduc 5 ml soluție saturată de sulfat de zinc sau de cupru. În această soluție, se amestecă bine o porțiune de scaun de mărimea unui bob de fasole. După o așteptare de 20 de minute, particulele de grăsime se ridică la suprafață putînd fi ușor recunoscute.

Analizele cantitative ale conținutului de grăsimi în scaun, deși sînt laborioase, nu prezintă totuși dificultăți de tehnică. Cu toate acestea ele necesită o recoltare atentă a scaunului, deci și o colaborare atentă a pacienților și a personalului de îngrijire. La un aport zilnic de 150 g de grăsime, omul sănătos resoarbe 94% din întreaga cantitate. Analiza chimică a grăsimilor dă cele mai bune rezultate prin metoda lui *van de Kamer* și colab. (31).

Se omogenizează cu grijă, cu ajutorul unei baghete, toată cantitatea de fecale eliminată în 24 de ore, timp de 3 zile consecutiv. Pentru a se evita formarea unor cantități mari de spumă, suprafața scaunului va fi acoperită cu un carton. Se introduc 10 ml din acest amestec de fecale într-un balon de sticlă de 150 ml, care poate fi închis. Se adaugă 47 ml soluție de carbonat de sodiu 5%, care conține 0,4% alcool amilic. Se fierbe la baie 20 de minute. Se răcește. Se acidifiază cu aproximativ 15 ml acid clorhidric 30%. Se adaugă 25 ml eter. Se agită bine, după care se lasă circa 1 minut. Din zona de eter, se trec 5 ml într-un balon la care se adaugă 2 ml alcool absolut. Se titrează cu o soluție alcoolică N/10 de bicarbonat de sodiu sau hidroxid de tetrametilamoniu, folosindu-se ca indicator timolul. Calculul acizilor grași totali se efectuează, luîndu-se ca bază acidul stearic cu o greutate moleculară de 284. Cantitatea normală de grăsimi eliminate prin fecale în timp de 24 de ore este de 3—4 g. Valori de peste 5 g indică, fără îndoială, o steatoree. Rezultatele fals-negative pot avea drept cauză anorexia și ingerarea unei cantități insuficiente de grăsime.

Prin această metodă de cercetare nu poate fi deosebită o tulburare de digestie din interiorul lumenului intestinal (insuficiență pancreatică) de o tulburare de resorbție (sindrom de sprue).

Explorările pentru diagnosticul tulburărilor de resorbție a grăsimilor pot fi efectuate și cu *substanțe marcate radioactive*, cu toate că, în unele privințe, aprecierea rezultatelor trebuie făcută cu rezerve.

După administrarea unei cantități de grăsime marcată radioactiv (^{131}I), se măsoară cantitatea de fecale eliminată în următoarele 48—72 de ore și se stabilește activitatea restantă în scaun. În plus, imediat după administrarea grăsimilor marcate se poate măsura creșterea activității în sînge prin controale succesive din oră în oră.

Comparativ cu analiza chimică a scaunului, această metodă apare mai puțin precisă deoarece nu poate decela toate steatoreele.

Un principiu asemănător se bazează pe folosirea de acid oleic marcat radioactiv (^{131}I).

În acest caz este vorba de acizi grași liberi, la care procesele de resorbție au loc fără a fi nevoie de activitatea lipazei pancreatice. Examenele paralele după administrare de grăsime marcată radioactivă şi acid oleic nu dau însă, decît rareori, o indicaţie asupra etiologiei steatoreei. Ele nu permit să se determine cu precizie, dacă steatoreea se datoreşte unei insuficienţe pancreatice sau dacă este vorba de o tulburare de digestie a grăsimilor consecutivă unor anomalii existente în cursul proceselor de resorbţie din peretele intestinal.

Numărătoarea chilomicronilor în ser după un prînz de probă necesită cunoştinţe serioase, este laborioasă şi dă date utile, numai dacă este efectuată de o persoană experimentată.

Tulburările survenite în digestia proteinelor pot fi decelate prin examenul microscopic al scaunului, în care pot fi puse în evidenţă fibre musculare nedigerate. Pentru acest examen este necesar, bineînţeles, că prînzul de probă, să conţină o cantitate suficientă de carne. Rezultatele obţinute prin ingerarea a 200 g carne tocată, aşa cum este prevăzut în prînzul de probă Schmidt lărgit, reprezintă numai indicaţii orientative. Gradul de utilizare a proteinelor alimentare poate fi cel mai bine apreciat determinînd *conţinutul în azot al scaunului,* cel mai practic prin metoda Kjeldahl.

Ingerînd zilnic 100—120 g proteine, scaunul din 24 de ore conţine în medie 2,2—2,5 g proteine. Un conţinut în azot al scaunului mai mare de 3 g pe zi, care corespunde unor cantităţi mai mari de proteine apare în insuficienţă pancreatică, în tulburările de resorbţie intestinală şi în enteropatiile exsudative.

Administrarea de *proteină marcată radioactivă,* ca de ex. ^{131}I-cazeină sau ^{131}I-albumină, simplifică descoperirea unei insuficienţe de digestie. Această metodă de cercetare necesită mai puţin timp decît analiza chimică de dozare a conţinutului în azot al scaunului, dar are o deviaţie standard mai mare. Din această cauză, rezultatele sînt mai puţin concludente decît cele obţinute prin analiza chimică. De asemenea, este important de subliniat faptul că, în tulburările de digestie, steatoreea este mai precoce şi mai frecventă decît azotoreea.

Explorările de diagnostic ale anomaliilor funcţionale ale intestinului subţire cuprind toate domeniile asupra cărora poate avea răsunet o tulburare de resorbţie, adică examenul macroscopic şi microscopic al scaunului pentru punerea în evidenţă a steatoreei, şi tulburările de resorbţie a acidului folic şi a vitaminei B$_{12}$; ar trebui efectuat, de asemenea, şi testul cu prînz de probă fără gluten şi după administrarea de gluten. În plus, este de aşteptat apariţia unor manifestări hematologice de tipul anemiilor macrocitare megaloblastice, consecutive carenţei de acid folic şi de vitamină B$_{12}$.

Inspecţia tegumentelor oferă aspecte caracteristice. Pe fondul unor tegumente palide sau palid-cenuşii, apar pigmentaţii brune, care predomină pe faţă, antebraţe, gambe şi scrot. Cîteodată pielea apare lucioasă, atrofică, asemănătoare cu foiţa de ţigară, cu venele bine vizibile. Părul cade. Unghiile devin casante. Apar cheilită, ragade sau stomatită aftoasă.

Pentru a confirma *diagnosticul de enteropatie exsudativă,* trebuie să se facă dovada unei pierderi de proteine prin intestin.

Determinarea cantitativă a proteinelor neresorbite la nivelul peretelui intestinal poate fi efectuată numai cu ajutorul izotopilor radioactivi (13, 44, 65). Folosirea de proteine marcate şi punerea lor în evidenţă în scaun, după administrarea intravenoasă, prin măsurarea activităţii, prezintă totuşi unele inconveniente, deoarece prin marcare se poate produce o denaturare a proteinei, ca în cazul albuminei umane marcată cu ^{51}Cr, sau izotopul, scindat prin procesul de digestie în intestin, este reabsorbit, ca în cazul albuminei umane marcată cu ^{131}I, încît activitatea măsurată în scaun este inferioară valorii reale. Administrarea orală concomitentă a unui schimbător de ioni, de ex., amberlita IRA 400 (CL), cu tablete de cărbune, poate într-adevăr să inhibe reabsorbţia de ^{131}I, dar complică simţitor cercetarea (16, 30).

Aceste inconveniente au putut fi eliminate de *Gordon* (18), prin folosirea unei substanţe model, polivinilpirolidon, marcat cu ^{131}I (^{131}I-PVP). Aceasta are o greutate moleculară de 35 000 pînă la 40 000. În enteropatia exsudativă, eliminarea intestinală este crescută, cu de mai multe ori faţă de normal. Posibilităţile de eroare constau, pe de o parte, în faptul că fecalele recoltate pot fi amestecate cu urină, iar, pe de altă parte, în PVP se produce o scindare spontană a iodului, care nu poate fi evitată. Prin folosirea de preparate comerciale de ^{131}I-PVP, la care nu toate particulele au aceeaşi greutate moleculară, se micşorează în final, posibilitatea de reproducere a rezultatelor (22). Testul poate fi deci folosit în diagnosticul enteropatiei exsudative numai ca o metodă de orientare. Datele obţinute în clinică arată că este posibil, ca prin folosirea de ^{51}Cr-albumină, să se obţină rezultate mai bune.

Pentru practica obişnuită, *Seige* a preconizat o metodă mai simplă de punere în evidenţă a proteinelor în intestin. Injecţia intravenoasă de roşu de Congo colorează scaunul în roşu (21).

În scopul obţinerii unor date mai utile privitoare la conţinutul intestinal, *Hirtzmann* a imaginat o *capsulă special confecţionată*, în primul rînd pentru depistarea florei intestinale în diversele segmente ale intestinului.

Capsula are o mărime apropiată de cea a capsulelor gelatinoase de antibiotice, adică, 2,3 × 8,5 mm, putînd fi înghiţită cu uşurinţă. Ea se compune dintr-un balonaş gol pe dinăuntru prin care este trecut un cilindru de oţel V2A. Balonaşul şi cilindrul prezintă nişte ferestre laterale, care în cursul deplasărilor balonaşului în intestin se pot deschide sau închide. Propulsia balonaşului se face cu ajutorul unui resort, a cărui presiune este dirijată, pe scurte intervale de timp, prin ulei hidraulic, în aşa fel încît poate fi ales momentul deschiderii. La momentul ales, ferestrele se pot deschide timp de 30 de minute. În acest timp, conţinutul lichid al intestinului subţire sau al colonului pătrunde în cilindru, este reţinut apoi aici după închiderea ferestrei. Capsula este eliminată cu scaunul. După curăţirea exterioară a capsulei cu o soluţie dezinfectantă, pentru îndepărtarea germenilor străini, se deşurubează capsula. Conţinutul intestinal aflat înăuntru este introdus într-un vas steril, după care se efectuează examene bacteriologice.

În acest mod, se poate arunca o privire în mare, asupra florei intestinale prezente în anumite porţiuni ale intestinului subţire sau ale colonului. Totuşi, deşi momentul deschiderii capsulei poate fi ales oarecum cu precizie, unele variaţii individuale ale peristaltismului intestinal constituie un factor de nesiguranţă, în ceea ce priveşte recoltarea din segmentul dorit.

Biopsia mucoasei în sprue şi celiakie arată că modificările morfologice interesează vilozităţile intestinale, în aşa fel încît, în cele din urmă, suprafaţa intestinului prezintă un aspect de piatră de pavaj.

Pentru aprecierea capacităţii de absorbţie a alimentelor în întregul sistem central, poate fi utilă *calorimetria*. Determinarea valorii energetice a fecalelor constituie însă o metodă laborioasă, care nu poate fi executată în laboratoarele clinice obișnuite. Pentru aprecierea tulburărilor existente, este indicat ca fracțiunile componente ale scaunului să fie cercetate prin metode chimice sau cu substanțe radioactive, deoarece tocmai în cazurile situate la limită, calorimetria fără examenul grăsimilor nu poate depista o insuficiență de digestie.

Pentru recoltarea scaunului se folosesc vase de sticlă cu gîtul larg, în care scaunul poate fi depus direct. Chiar un scaun proaspăt recoltat nu dă neapărat indicații asupra condițiilor în care se efectuează digestia alimentelor în intestinul subțire, deoarece conținutul intestinal rămîne în sigmoid pînă la 48 de ore, fiind supus acțiunii de putrefacție. Aceasta duce la modificări de pH, de culoarea scaunului, de floră intestinală și de compoziție chimică.

Greutatea scaunului colectat timp de 24 de ore, proaspăt cîntărit, este de 75—175 g. O cantitate de fecale de peste 400 g, eliminată în 24 de ore, indică o tulburare de digestie. pH-ul fecalelor determinat imediat după emisie, variază între 6,8 și 7,3. De obicei, pH-ul porțiunii exterioare a fecalelor se modifică foarte repede sub acțiunea aerului.

Studiul duratei de tranzit al scaunului nu este prea util. În acest scop se administrează 10 g de carmin, în 1—2 capsule gelatinoase. Aceste capsule se dizolvă imediat ce ajung în porțiunea proximală a intestinului subțire și colorează fracțiunea corespunzătoare a scaunului. Capsulele sînt ingerate la mijlocul primului prînz. Este necesar ca înainte de aceasta pacientul să fi avut scaun. Se notează timpul scurs de la administrarea capsulelor pînă cînd apare un scaun complet colorat. În cazul cînd acest timp depășește 48 de ore, se consideră că este vorba de o tulburare de tranzit, fără însă să se poată preciza dacă întîrzierea s-a produs în intestinul subțire sau în colon.

Este suficientă o simplă privire asupra scaunului pentru a se putea aprecia dacă există tulburări importante în regiunea colonului terminal. În caz de carcinom al sigmoidului sau rectului, se observă scaune de aspect filamentos sau în formă de panglică. În colita spastică, fecalele apar sub forma de scibale mici, așa-numite „fecale de oaie“. În prima parte a febrei tifoide, scaunul are aspect de supă de mazăre, iar în holeră fecalele au un aspect de „apă de orez“ (scaune „riziforme“). Neuropatul se plînge adesea că suferă de diaree, avînd zilnic cîte 4—5 scaune. Atît prin caracterul, cît și prin cantitatea scaunului se poate aprecia dacă este vorba de o tulburare de digestie reală. În cazul cînd, în cursul unui icter mecanic, pigmenții biliari lipsesc din intestin, scaunul prezintă o culoare cenușie. În caz de scaune cu o culoare exagerat de galbenă, atenția trebuie îndreptată spre administrarea unui purgativ, în special cînd acesta conține extract de Sena sau santonină. Procesele de putrefacție duc la o evacuare masivă de gaze, scaune foarte bogate în grăsime, adesea cu miros neplăcut pătrunzător. În procesele de putrefacție, pH-ul crește; în cazul cînd predomină fermentația, pH-ul scade.

Macroscopic, în scaunele normale nu se constată mucus. Adesea, scaunele diareice pot prezenta concomitent și o cantitate de mucus, care poate fi recunoscut chiar macroscopic. Amestecul de mucus, sînge și puroi orientează diagnosticul spre colită ulceroasă. În cazul cînd mucusul este bine colorat cu bilirubină, se poate trage concluzia că provine din intestinul subțire.

Sindromul carcinoid

Sindromul carcinoid apare numai cînd există metastaze în ficat sau tumori în plămîn, respectiv în alte organe, deoarece metabolismul hepatic este cel care inactivează serotonina provenită din intestin. Deși serotonina are variate acțiuni fiziologice și cercetările experimentale nu au reușit, pînă în prezent, să elucideze mecanismul ei de acțiune, totuși este cunoscut faptul că această substanță excită peristaltismul ; se produce astfel o sensibilizare a receptorilor pentru distensie, de la nivelul fibrelor musculare, fapt care duce la o creștere a activității acetilcolinei pe fibra netedă. În plus, serotonina produce și vasoconstricție la nivelul plămînilor.

Un test de orientare pentru creșterea serotoninei, respectiv a produselor ei de dezintegrare, poate fi efectuat în urină cu o soluție de perclorură de fier ($FeCl_3$). Urina se colorează imediat în roșu pronunțat în contact cu acest reactiv. In caz de carcinoid, conținutul sanguin în serotonină crește pînă la de 10—15 ori față de normal.

Produsul de catabolism al serotoninei, acidul 5-hidroxiindolacetic se poate determina în urină. Urina din 24 de ore conține 3—8 mg din această substanță. In carcinoid, se elimină cantități de peste 300 mg pe zi.

Colonul

Este suficientă o simplă inspecție a abdomenului pentru a obține unele informații asupra colonului, privitoare la afecțiuni mai întinse sau mai circumscrise. Deosebit de semnificativă este redoarea deasupra stenozei în caz de ileus. Se vede tulburarea funcțională și se aude suflul provocat de trecerea conținutului digestiv prin segmentul îngustat. În cazul unei contracții foarte puternice a organului, se palpează adesea un cordon dureros de dimensiunile unui police.

Situația este mai complicată, atunci cînd trebuie apreciată funcția de resorbție la nivelul acestui segment intestinal. În cele din urmă, orice scaun moale sau apos constituie un indiciu că intestinul gros nu face față funcției lui principale, în speță funcției de resorbție a surplusului de lichide provenite din intestinul subțire. Aceasta își găsește explicația fie în faptul că aportul de lichide din intestinul subțire este prea abundent, fie în faptul că tranzitul este prea rapid în intestinul gros.

Asupra evoluției bolii în particular, nu pot fi aduse date mai amănunțite în prezenta lucrare. Cel mai frecvent apar fenomene inflamatorii ale mucoasei. In special, trebuie semnalat un fapt important și anume alternanța constipației cu scaune apoase, întîlnită în stenozele joase situate în sigmoid și rect. Atîta timp cît scaunul este tare, stenoza oprește tranzitul și nu se produce emisia de fecale. In momentul în care, din cauza stazei retrograde, lichidul și mucusul devin mai abundente și mai ales datorită faptului că se produce o liză sub acțiunea florei intestinale, se evacuează, adesea exploziv, cantități mari de fecale lichide sau moi. Acestea reușesc să învingă brusc stenoza.

Rectul

În afecțiunile rectale, elementele de diagnostic pot fi culese cu mai multă ușurință, deoarece este posibilă examinarea directă a acestui segment, sub controlul vederii prin *rectoscopie*, instrumentul putînd fi introdus pe o porțiune de 15—30 cm. În ultima vreme, autorii japonezi au izbutit să facă vizibile, prin folosirea de aparate optice din fibră, și segmente mai înalte ale intestinului gros. Prin acest aparat pot fi depistate nu numai leziunile localizate ale organului, ci și cele difuze, eventual inflamatorii, ale mucoasei. În ambele cazuri, metoda de elecție o constituie biopsia-țintită. În ultima vreme, ea este folosită și în diagnosticul amiloidozei. Această metodă de diagnostic ar trebui folosită pe o scară mai largă decît se face în prezent.

Pentru regiunea anală este suficientă *inspecția cu anoscopul*, prin care pot fi puse în evidență afecțiuni locale, în special hemoroizi interni. Este o metodă foarte valoroasă, care completează examenul rectului.

Prin metodele arătate, pot fi depistate, într-o anumită măsură, și modificările de tonus de la nivelul ampulei rectale. De asemenea, înainte de orice, la examenul rectului se va acorda întreaga atenție tonusului sfincterian.

Bibliografie

1. *Anson M. L.:* The estimation of pepsin trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. J. gen. Physicol. 22 (1938), 79.
2. *v.Ardenne, M., H. Mielke, P. Reitnauer:* Der gegenwärtige Stand von Methodik und Anwendung der verschluckbaren Intestinalsender. Dtsch. Gesundh.-Wes. 19 (1963), 810.
3. *Ayre, J. E., B. G. Oren:* A new rapid method for stomach-cancer diagnosis: The gastric brush. Cancer 6 (1953), 1177.
4. *Bartelheimer, H.:* Cardiospasmus oder besser cardiotonische Oesophagusdilatation. Z. ärztl. Fortbild, 43 (1949), 129.
5. *Bartelheimer, H.:* Motilitätsstörungen an Cardia und Oesophagus. Dtsch. Arch. klin. Med. 197 (1950), 578.
6. *Bartelheimer, H., et al:* Idiopthische Ooesophagusdilatation und Kardiospagmus. Dstch. med. J. 11 (1960), 81.
7. *Barteiheimer, H., et al.:* Maligne und benigne Tumoren des Darmes. Dtsch. med. J. 12 (1961), 4.
8. *Bartelheimer, H., et al.:* Der operierte Magen. Dstch. med. J. 12 (1961), 443.
9. *Bartelheimer, H., H.-J.Maurer:* Diagnostik der Geschwulstkrankeiten, Thieme, Stuttgart 1962.
10. *Boas, J.:* Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten, 8.u.9. Aufl. Thieme, Leipzig 1925.
11. *Coghill, N. F., A. W. Williams:* Gastric biopsy with a modified australian instrument. Brit. med. J. 1955/II, 1111.
12. *Canard, V., K. Kowalewsky, J. van Geertruyden:* Contribution à l'étude de l'achlorhydrie vraie. Action de doses croissantes d'histamine sur en sécretion gastrique de malades protégés par l'antistine. Acta gastro-ent. belg. 12 (1949), 545.

13. *Dölle, W., G. A. Martini* : Beobachtungen bei exsudativer Enteropathie. Gastroenterologia 96 (1961), 83.

14. *Ehrmann, R., L. Dinkin* : Magen-Untersuchungen. Neue Deutsche Klinik 6 (1930), 557.

15. *Einhorn, M.* : A new method of recognizing ulcers of the upper digestiv tarct and of localizing them. Med. Rec. 75 (1909), 549.

16. *Glaubitt, D.* : Untersuchungen mit (131), J-PVO und (131), J.Humanalbumin zur Frage eines enteralen Eiweissverlustes. 2. Symp. über die Anwendung radioaktiver Isotopen in der Tuberkuloseforschung, Borstel 1965.

17. *Glaubitt, D., J-G. Rausch-Stroomann* : Untersuchungen über latenten Eisenmangel bei Ulkuskranken. Clinic and theraphy of iron metabolism. Verh. 8. Kongr. europ. Gas. Hämat. Wien 1961, Karger, Basel 1962.

18. *Gordon, R. S.* : Exsudative Enteropathy. Lancet 1959/I, 325.

19. *Graham, R. N., H. Ulfelder T. H. Green* : The cytologic method as an aid in the diagnosis of gastric carcinoma. Surg. Gynec. Obstet. 86 (1948), 257.

20. *Grassmann u. Hannig* : zit. bei *Merten, R., Ratzer, U. Kleffner. Klin.* Wschr. 27 (1949), 635.

21. *Hafter, E.* : Praktische Gastroenterologie, 3. Auf. Thieme, Stuttgart 1965.

22. *Heinrich, H. C., E. Gabbe, K. Becker* : Klin. Eschr. 44 (1966), 488.

23. *Heising N., A. Papgeorgiou, H. Prevot* : Enteraler Eiweissverlust bei Paramyloidose. Klin. Wschr. 43 (1965), 440.

24. *Henning, N., K. Heinkel* : Die Saugbiopsie als Untersuchungsmethode in der Magendiagnostik. Münch. med. Wschr. 97 (1955), 832.

25. *Henning. N., L. Norpoth* : Uber das Eintrocknungsbild des Magensaftes. Z. klin. Med. 126 (1933), 1.

26. *Hölzer, K., G. Binzus, U. Ritter* : Fehlerquellen bei der intragastralen pH-Metrie mit Radiosonden. Z. ges. exp. Med. 139 (1965), 589.

27. *Hornbostel, H.* : Leitsymptom : Kolikartige Leibschmerzen. Münchn. med. Wschr. 104 (1962), 2101.

28. *Ingelfinger, F. J., G. Siedert* : Aktuelle Probleme der Achalasie des Oesophagus. 2 (1963), 1380.

29. *Izak, G. u. Mitarb.* : Quantitative determination of gastrintestinal bleeding using Cr-51-labeled red blood cells Amer. J. dis. 5 (1960), 24.

30. *Jeejeebhoy, K. N.* : Cause of hypoalbuminaemia in patients with gastrointestinal and cardiac disease. Lancet. 1962/I, 343.

31. *van de Kamer, J. H., u.Mitarb.* : Rapid method for determination of fat in feces. J. biol. Chem. 177 (1949), 347.

32. *Katsch, G., Kalk H.* : Zum Ausbau der kinetischen Methode für die Untersuchung des Magenmechanismus. Klin Wschr. 5 (1926), 1119.

33. *Kay, A. W.* : Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl : an augmented histamine test. Brit. med. J. 1953/II, 77.

34. *Krentz, K.* : Untersuchungen über das sekretorische und morphologische Verhalten der Magenschleimhaut bei Kranken mit Gallenwegserkrankungen. Med. Welt (1964), 2739.

35. *Krentz, K.* : Untersuchungen über das Sekretionsverhalten des Magens bei histologisch normaler Corpusschleimhaut. Dtsch. Arch. klin. Med. 209 (1964), 360.

36. *Krentz, K.* : Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei atrophischer Gastritis. Dtsch. Arch. klin. Med. 209 (1964), 629.

37. *Krentz, K.* : Die Magensekretion unter Histamin- und Histalog-Stimulierung. Gastroenterologia (Basel) 103 (1965), 194.

Pancreasul

de H. **BARTELHEIMER**, Hamburg

Îmbolnăvirile acestui organ realizează, într-o măsură neobişnuită, o simptomatologie omogenă. Acest lucru este valabil atît pentru pancreatita cronică, cît şi pentru pancreatita cronică recidivantă ; de asemenea, şi pentru pancreatita subacută şi mărirea de volum a pancreasului, în cazurile de procese stenozante ale căilor de eliminare, fie prin calculi, fie prin neoplasm sau scleroză papilară, adesea chiar prin calcinoză pancreatică, de exemplu într-un hiperparatiroidism. Carcinomul pancreasului, care nu interesează căile de eliminare sau nu cuprinde peritoneul, poate evolua asimptomatic timp îndelungat. Numai tabloul clinic de pancreatită acută (crize dureroase dramatice, prăbuşirea tensiunii arteriale, eritem cutanat şi aspect pseudoperitonitic) se deosebeşte fundamental. Urmările, în special formarea de pseudochisturi şi stînjenirea fluxului excretor, determină apariţia unor simptome, care cel mai adesea survin sub formă de accese şi care corespund cu „sindromul pancreatic“.

Acesta este dominat de caracterul particular al durerii şi de localizarea ei. Anamneza joacă deci un rol hotărîtor în stabilirea diagnosticului. Sînt caracteristice nu numai durerile localizate în partea stîngă, ci şi iradierile în partea dreaptă şi superioară a abdomenului, adesea dureri în centură şi iradierile în torace, ca în infarctul miocardic, dar şi iradierile în partea inferioară a abdomenului. Foarte caracteristice sînt durerile situate în partea inferioară a hemitoracelui stîng, care merg pînă la coloana vertebrală dorsală (D_6 pînă la D_9), unde pot fi puse în evidenţă şi zonele Head. Durerea este continuă, cu apariţia, din în cînd, a unor exacerbări comparabile cu o lovitură de pumnal, care străbate epigastrul din faţă spre spate. Ea poate fi provocată de o masă copioasă, dar poate surveni, uneori, fără vreo cauză aparentă. În orice caz, nu se poate stabili nici o legătură cu mesele obişnuite. Durerea este de durată lungă şi greu influenţabilă, opiaceele putînd provoca o intensificare a ei, ca urmare a creşterii tonusului papilei. Este poate utilă precizarea că unii pacienţi, destul de numeroşi, simt o uşurare în poziția ghemuită. Această poziție ghemuită poate constitui deci un indiciu de afecțiune pancreatică.

În cazul unor afecțiuni pancreatice de lungă durată, cu interesarea funcției de excreție, se instalează tulburări dispeptice, înaintea oricărei manifestări putîndu-se constata o modificare în aspectul fecalelor (scaun cremos-untos). Prezența grăsimilor poate fi observată chiar la examenul macroscopic. După trecerea unei perioade mai lungi de timp, apare și o scădere în greutate, care imprimă caracterul general de bolnav slăbit. În nici un caz, tipul picnic nu este interesat cu precădere, așa cum se susținea înainte. La examenul clinic, palparea evidențiază o hipersensibilitate, care se întinde pe toată aria ocupată de pancreas. Această sensibilitate poate fi observată mult mai frecvent decît se credea în general. Palparea trebuie executată însă cu atenție, bolnavul fiind prevenit și relaxat. Pentru ca simțul mai fin al degetelor să nu fie influențat, trebuie evitată o apăsare mai puternică. Adesea se uită că pancreasul se îndreaptă în unghi de 45° spre stînga și în sus în direcția hilului splinei. Dintre datele cele mai obișnuite de laborator, hiperglicemia și glicozuria pot contribui la clarificarea diagnosticului.

În ultimii ani, examenul radiologic s-a dovedit o metodă de diagnostic foarte valoroasă. Prin tehnicile folosite cu perseverență de radiologi experimentați, s-au putut obține date importante asupra dimensiunilor pancreasului, chiar și prin metodele indirecte de examinare a stomacului și duodenului cu substanță de contrast. Compresia asupra potcoavei duodenale și lărgirea ei, modificările tonusului, amprentele pe pereții stomacului, prezența de calculi pancreatici și depozite de calciu (calcinoza pancreatică) pot să ducă mult mai frecvent la precizarea unui diagnostic decît se crede în general. Introducerea unor metode mai noi (pneumoperitoneu, arteriografia aortică, scintigrafia) au permis realizarea unor imagini mai clare în modificările pancreatice. Explorarea căilor excretorii poate fi efectuată cu multă precizie prin metode intraoperatorii. *Swart* (27), *Heuck* (11) și alții au prezentat, în ultima vreme, comunicări asupra acestei probleme.

Este de multă vreme cunoscut faptul că prin laparotomie prezența necrozelor de țesut gras, se poate diagnostica, dintr-o privire, o tulburare severă survenită în activitatea fermenților pancreatici, consecutivă unei pancreatite acute sau unei necroze pancreatice. Posibilități identice oferă și laparoscopia. În ultima vreme, a fost încercată și biopsia pancreatică ; utilitatea ei rămîne însă a fi dovedită.

În diagnosticul afecțiunilor pancreatice, punerea în evidență a tulburărilor funcționale ocupă un loc de frunte ; ele completează metodele de explorare ale acestui organ, pînă în prezent, atît de greu accesibil.

Probele funcționale *

Modificările în concentrația sanguină și umorală a fermenților

Studiul acestor modificări constituie cea mai importantă metodă de cercetare în diagnosticul afecțiunilor pancreatice. Este indiferent dacă activitatea fermenților glicolitici, ca amilaza sau glicogenaza, se determină în serul sanguin sau în umori (lichid pleural, lichid peritoneal). În acest domeniu, o specificitate deosebită o prezintă creșterea lipazei.

De la început, trebuie să reiasă limpede că aceste examene reprezintă numai pietre de construcție în elaborarea diagnosticului, ele venind să completeze simptomatologia conturată încă de la începutul bolii.

Noi propunem următoarele metode :

Determinarea glicogenazei serice (3, 16, 17)

Principiu. Activitatea glicogenazei se apreciază în raport cu gradul de acțiune enzimatică glicogenolitică. Rezultă o creștere a glucozei reduse, care se dozează cantitativ după metoda *Hagedorn-Jensen.*

Reactivi :

NaF (soluție 0,5%).

Soluție fiziologică de NaCl (înainte de efectuarea analizei se va dilua cu apă distilată 1 : 1 și va fi folosită ca soluție 0,45%).

Glicogen p.a. (înainte de executarea analizei se pregătește o soluție proaspătă 0,3%).

Toți reactivii necesari pentru determinarea glicemiei după metoda *Hagedorn-Jensen.*

Tehnică. În 3 eprubete înalte și largi se toarnă cîte 2 ml soluție NaCl 0,45% și 0,1 ml soluție saturată NaF. Două din eprubete folosesc pentru o dublă determinare, iar a treia este martorul în alb. În toate trei eprubetele se introduc, cu pipeta pentru glicemie, cîte 0,06 ml ser din sînge venos. În două din cele trei eprubete (dublă determinare), se introduc cîte 10 ml soluție de glicogen proaspăt preparată și se incubează 2 ore la baie la 38° (ultratermostat). Cea de a treia eprubetă, fără adaos de glicogen, se ține la răcitor timp de 2 ore. Exact după 2 ore se scot din baie cele două probe principale. Se întrerupe procesul de glicogenoliză prin răcire rapidă în răcitor. Fiecare probă se amestecă imediat cu cîte 5 ml de sulfat de zinc 0,45% și 1 ml NaOH 0,1 N. În acest moment se începe și prelucrarea martorului în alb, prin adăugarea a 10 ml soluție de glicogen, precum și 5 ml $ZnSO_4$ soluție 0,45% și 1 ml NaOH 0,1 N. Apoi se introduc toate tuburile într-o baie cu apă care fierbe (pentru o bună dezalbuminare), se filtrează fierbinte și se spală de 2 ori cu cîte 3 ml apă distilată. După ce s-au scurs bine, se adaugă în toate tuburile exact 6 ml fericianură de potasiu soluție N/200, se introduc din nou în baie cu apă care fierbe timp de 15 minute și se răcesc imediat. În continuare, se lucrează ca pentru determinarea glicemiei după metoda *Hagedorn-Jensen.* Calculul datelor obținute prin titrare se efectuează cu ajutorul tabelei de glicemie.

Calcul. Din valoarea medie a dublei determinări se scade martorul în alb care cuprinde glucoza sanguină, martorul în alb de la determinarea glucozei sanguine și valoarea glicogenului redus. Creșterea în glucoză redusă se datorează glicogenolizei enzimatice. Această cifră este corespunzătoare activității glicogenazei în serul sanguin. Pentru evitarea erorilor se va folosi glicogen standardizat (de ex., Schering). Este foarte important ca adăugarea de reactivi să se facă la temperatură constantă și exact la timp.

---

* În colaborare cu Priv.-Doz. Dr. *Müller-Wieland.*

Valori normale : 286 mg % (±64) ; limita superioară : 400.

Pe baza acestui principiu pot fi folosite și alte metode. Noi preferăm procedeul descris mai sus din cauza substratului, care prezintă valori relativ echilibrate, acesta fiind indicat și pentru determinarea amilazei.

Determinarea activității lipazei serice (28)

Principiu. Lipaza scindează trigliceridele, eliberînd acizi grași, care pot fi determinați prin titrare cantitativă. Cantitatea de acizi grași eliberați în unitatea de timp reprezintă un test pentru activitatea lipazei. Pentru ca metoda să poată fi corect executată, este necesară o emulsie standardizată de ulei de măsline.

Reactivi. Emulsia de ulei de măsline : cu ajutorul unui agitator magnetic se dizolvă, la viteză mică, 0,2 g benzoat de sodiu și 7,0 g gumă arabică pulverizată (Merck) în 93 ml de apă distilată. La soluție se adaugă 93 ml de ulei de măsline (DAB 6, Merck) și se agită 5 minute la aceeași viteză. În continuare, se omogenizează de 5 ori cîte 1 minut la Ultra-Turrax. Emulsia rămîne stabilă timp de mai multe săptămîni la o temperatură de 3—5°C.

Tampon Tris-HCl (0,1 m pH 8).
Timolftaleină 1% în etanol.
Etanol 95%
NaOH 0,05 n

Tehnica. Se pipetează în 2 eprubete cîte 2,5 ml apă, 3,0 ml emulsie de ulei de măsline și 1,0 ml tampon.

În eprubeta A (test) se pipetează 1 ml ser. Eprubeta B este folosită ca martor în alb. Conținutul ambelor eprubete este bine agitat timp de cîteva secunde, după care este incubat timp de 6 ore la baie la 37°.

Imediat după începutul incubării se pipetează 1 ml ser într-un balon Erlenmeyer (B) de 50 ml și se păstrează la răcitor pînă la terminarea incubării

După 6 ore, se toarnă conținutul din A într-un balon Erlenmeyer de 50 ml (A) și conținutul din B în balonul Erlenmeyer (B), care conține 1 ml de ser. Restul de ulei de măsline se clătește cu 3 ml de etanol și se introduce în baloanele Erlenmeyer respective.

Se adaugă la fiecare balon Erlenmeyer cîte 4 picături de soluție timolftaleină și se titrează cu NaOH 0,05 N pînă la obținerea unei culori *slab* albăstruie.

Calcul. Diferența dintre cantitățile de NaOH folosite (A-B) corespunde numărului de unități Tietz, folosite în determinarea activității lipazei.

Valori normale : pînă la 0,8 U., activitatea lipazei în ser este normală, peste 1,0 U./ml de ser este sigur crescută.

După o pancreatită acută, lipaza serică este uneori mai multă vreme crescută decît amilaza (respectiv glicogenaza). Valorile crescute ale lipazei serice prezintă o mare importanță în diagnosticul bolilor pancreasului, deoarece creșterea acestui ferment este, în mod cert, legată de interesarea organului.

Fermenții proteolitici

Cercetarea enzimelor proteolitice din sînge, presupuse a fi crescute în bolile pancreasului, trebuie îndreptate în direcția tulburărilor de coagulare sanguină. În aceste cazuri, se constată scăderi și creșteri ale timpului de coagulare, cu tendință la sîngerări, tromboze, modificări ale titrului de antifibrinolizină și/sau ale titrului de antitrombină. Din cauza conținutului sanguin în inhibitori activi ai tripsinei, cantitatea de tripsină din sînge nu poate fi determinată cu precizie. Datele relatate de *Innerfield* (12), privitoare la importanța determinării titrului de antitrombină în pancreatita acută, nu au putut fi confirmate de alți cercetători.

Provocarea modificărilor de fermenți proteolitici în sînge

Conținutul sanguin în fermenți la bolnavi poate fi influențat chiar și prin factori fiziologici, dacă anterior exista o tendință spre creșterea lor. Sînt demne de subliniat metodele preconizate în ultimii ani de grupul de cercetători în frunte cu *Howat* (7) și *Fitzgerald* (9), precum și de *Sun* și *Shay* (26), prin care se exercită o excitație dirijată asupra pancreasului. În acest scop, se utilizează stimulanții umorali, ca secretina și pancreozimina. Creșterea fermenților, obținută pe această cale, este considerată patognomonică pentru afectarea acestui organ.

În aceste cazuri, este indicat nu numai studiul modificărilor fermenților în sînge, ci și capacitatea excretorie a pancreasului în duoden.

Excitarea cu substanțe colinergice, ca prostigmina sau mecolilul, determină într-adevăr stimularea secreției externe a pancreasului, dar modificări ale valorilor normale ale amilazei și lipazei serice survin și la oamenii sănătoși. Ele sînt atribuite modificărilor de irigație sanguină pancreatică, precum și modificărilor de tonus ale sfincterului Oddi. Școala lui *Howat* (7), a arătat că excitarea secreției pancreatice cu hormonii fiziologici secretina și pancreozimina nu modifică, la omul sănătos, conținutul secreției în amilază și lipază ; acest fapt aduce, încă de pe acum, o foarte valoroasă contribuție în decelarea afecțiunilor pancreatice.

Cercetarea fermenților în urină

Prin elaborarea unei metode simple de cercetare a fermenților în urină, *Wohlgemuth* (29) : a ajutat în special pe chirurgi în străduința lor de a preciza diagnosticul de pancreatită acută (sau necroză a pancreasului, după vechea denumire), în cadrul sindromului acut de etaj abdominal superior. În legătură cu aceasta, trebuie însă bine precizat faptul că în acest test, relativ grosolan, creșterea amilazei survine numai în afecțiunile pancreatice bine exprimate, cum ar fi o obstrucție a căilor de excreție sau o liză tisulară. În cazurile unor procese limitate ale acestui organ, nu se pot trage concluzii utile. Din această cauză, noi am dori să subliniem în mod deosebit faptul că pentru excluderea unei afecțiuni pancreatice este folosit cu prea multă ușurință argumentul că reacția Wohlgemuth este normală. (Tehnica reacției se găsește în toate cărțile de laborator). Alți fermenți, activi pe grăsimi sau pe proteine, nu pot fi determinați în urină cu atîta precizie încît să poată fi folosiți în stabilirea diagnosticului.

De altfel, în cazul cînd la tabloul clinic, compensat pînă la un moment dat, se adaugă o deficiență în funcția de excreție renală, prin prăbușirea circulației, creșterea amilazei în urină, care ar trebui să poată fi decelată prin testul Wohlgemuth, poate lipsi.

Astfel, cercetarea amilazei și lipazei în urină nu s-au dovedit utile în diagnosticul bolilor cronice ale pancreasului. Acest lucru este valabil și pentru studiul eliminării amilazei și lipazei în urina de 24 de ore.

Cercetarea fermenților intraduodenal

În afecțiunile pancreatice cronice, diminuarea activității parenchimului, precum și obstrucția căilor excretorii, duc la dispariția sau diminuarea considerabilă a fermenților pancreatici din duoden. Astfel, o excreție insuficientă a pancreasului reprezintă dovada cea mai sigură a unei afecțiuni severe. De altfel, ea este folosită, de regulă, ca metodă de cercetare.

După ce *Berger* și colab. (4), au încercat să recolteze conținutul din această porțiune a intestinului, aspirînd sucul gastric, în cursul tubajului duodenal, cu ajutorul unei a doua sonde, *Agren* și *Lagerlöf* (1), au confecționat o sondă cu dublu curent, care a dus la îmbunătățirea metodei. Prin unul din canale se procedează la aspirarea continuă a sucului gastric cu ajutorul unei trompe de vid, în timp ce sucul duodenal este aspirat prin celălalt lumen. În acest scop, noi am confecționat o sondă cu balon dublu și triplu curent, care a fost descrisă în detaliu de către *Küchmeister* (13), chiar în ultima ediție a acestei cărți.

Această sondă conține, în canalul mijlociu, o sondă duodenală prevăzută atît la capătul proximal, cît și la cel distal cu cîte un balon, care poate fi umflat în așa fel încît se obține o aderare sigură la duoden. Introducerea se face fără greutate. La pacienții mai anxioși, se poate administra, în prealabil, intramuscular 0,1 g acid feniletilbarbituric (Luminal®), fără ca prin aceasta să fie influențată funcția de excreție a pancreasului. În ultima vreme, noi am administrat 20 mg Psyquil® și am putut observa că pacienții nu numai că înghit tubul cu mai multă ușurință, dar îl și tolerează mai mult timp fără să prezinte tulburări. Pacientul înghite sonda, în prealabil udată cu apă pentru a aluneca mai ușor, cu balonul complet dezumflat. Consistența oarecum fermă a sondei, care are un diametru de 5 mm, se dovedește foarte avantajoasă, deoarece poate fi introdusă rapid în stomac, în aproximativ 20 de secunde, în timpul unor inspirații profunde. Se aspiră conținutul gastric la intervale scurte, întocmai ca la proba fracționată a chimismului gastric. În continuare, pacientul culcat, întors pe jumătate spre dreapta, înghite încet pînă la 80 cm, iar apoi, întors complet pe partea dreaptă, pînă la circa 110 cm. Prin inspirații profunde, executate după fiecare înghițitură, se poate suprima cu succes tendința la vărsături, fiind în același timp bine stimulat și peristaltismul intestinal, prin care vîrful sondei este propulsat dincolo de pilor. Adăugarea unui „pilot“ de mercur s-a dovedit utilă, deoarece acesta alunecă ușor în duoden prin propria lui greutate. Numai rareori, în cazul unui stomac uniciform alungit, sonda se încălzește în stomac. Îndată ce secreția biliară alcalină începe să picure prin sondă, se umflă baloanele cu aproximativ 30 cm^3 de aer. În cazul cînd baloanele se află în duoden, această manevră provoacă pacientului o senzație dureroasă de apăsare. La nevoie sonda cu baloanele umflate poate fi trasă înapoi, pentru a ne asigura că s-a oprit în duoden. Se extrage conținutul duodenal, la scurte intervale, cu o seringă sau, mai bine, cu ajutorul unui aspirator.

Stimularea se obține, în modul cel mai satisfăcător, prin folosirea ambilor hormoni specifici, secretina și pancreozimina (Cecekin®, Vitrum). Noi administrăm pacientului 1,7 U. clin./kilocorp. În cele 3 fracțiuni, recoltate la 10 minute interval fiecare, se procedează imediat la determinarea volumului total de suc duodenal, precum și la conținutul în fermenți și în bicarbonat.

După administrarea de secretină, volumul total de suc duodenal obținut în cele 3 fracțiuni, recoltate la 10 minute, este de 117 (64—230) ml, iar în cele 3 fracțiuni obținute după pancreozimină (Cecekin®) de 105 (47—228) ml (împărțire normală logaritmică).

Fracțiunea de bicarbonat a sucului duodenal poate fi dozată prin metoda *van Slyke* (24), sau titrimetric (de exemplu, cu ajutorul unui aparat automat de dozare, radiometru). Concentrația de bicarbonat, după injecția de secretină, trebuie să depășească 70 mMol/l. În total, pancreasul excretă 11,35 (8,80—13,90) mMol HCO^-_3, în cele 30 de minute care urmează administrării de secretină, și 8,9 (6,40—11,40) mMol HCO^-_3, după administrarea de pancreozimină (Cecekin®).

Determinarea amilazei în sucul duodenal (15)

Reactivi. Substratul: se amestecă 1 g amidon (Merck 1 253) în 10 ml de apă distilată. Se fierb 20 ml apă distilată, se adaugă amestecul de amidon la apa care abia a încetat să fiarbă și se amestecă bine. Se spală vasul în care a fost amestecat amidonul cu alți 10 ml și se adaugă peste soluția de amidon. Numai după ce s-a amestecat bine, se pune la fiert pentru un timp foarte scurt, după care se răcește brusc la curent de apă; lichidul trebuie să aibă un aspect clar. Se completează cu tampon de fosfat pînă la 100 ml.

Tampon de fosfat după *Sörensen:* Na_2HPO_4 m/15 și KH_2PO_4 m/15 se amestecă în proporție de 1/1.

Soluție alcalină de fericianură de potasiu: 8,3 g fericianură + 10,6 g Na_2CO_3 siccum, la 500 ml apă distilată.

Acid acetic 50% (v/v).

Soluție de iodură de potasiu: 25 g KI + 250 g NaCl + 50 g $ZnSO_4$, la 1 000 ml de apă distilată.

Soluție $Na_2S_2O_3$ 0,05 N.

Tehnică. Sucul duodenal, diluat 1 : 1 cu glicerină, se diluează în continuare pînă la 1 : 200 cu soluție de clorură de sodiu 1,5%. Se încălzesc în prealabil la 37°, timp de 8 minute la baie marină, cîte 2 ml din sucul duodenal diluat. În interval de 20 de secunde (cronometru) se adaugă 2 ml din soluția de amidon, în prealabil încălzită la 37°, și se incubează exact 15 minute. În acest timp, se pregătesc eprubetele Hagedorn cu cîte 1 ml NaOH 0,1 N. La terminarea incubației, se pipetează în aceste eprubete cîte 2 ml din produs (oprirea reacției de fermentare). Imediat după aceea, în fiecare eprubetă se adaugă cîte 2 ml soluție alcalină de fericianură de potasiu 0,05 N și se amestecă cu 12 ml apă distilată. Apoi eprubetele sînt introduse pentru 20 de minute în apă care fierbe, iar imediat după aceea răcite la baie marină la temperatura camerei. Fericianura neredusă este fixată cu 2 ml acid acetic 50% și 10 ml din soluția de iodură de potasiu, iar iodul eliberat se titrează, după 5 minute, cu soluție de tiosulfat de sodiu 0,05 N.

Cu martorul în alb se procedează în mod analog, folosindu-se 1 ml din soluția NaCl 1,5%. 1 ml din soluția de amidon, care se amestecă în eprubetele Hagedorn, pregătite în prealabil cu cîte 1 ml NaOH 0,1 N. Calculul unității de activitate se face cu ajutorul unei scări gradate de maltoză. 1 ml de soluție titrată de $Na_2S_2O_3$ 0,05 N corespunde la 7,846 unități Norby.

Valori normale: după secretină (volumul în 30 de minute) 400 (160—1 000) U., după pancreozimină 360 (183—700) U.

Determinarea lipazei în sucul duodenal (28)

Reactivi : vezi p. 260.

Tehnică. În două eprubete se pipetează 2,5 ml apă, 3,0 ml ulei de măsline și 1,0 ml tampon. În eprubeta A (test) se pipetează 1,0 ml dintr-o diluție 1 : 200 de suc duodenal. Eprubeta B folosește pentru determinarea martorului în alb. Conținutul ambelor eprubete se agită bine timp de cîteva secunde și se incubează timp de 6 ore la 37°. Imediat după începutul incubării se pipetează, într-un balon Erlenmeyer de 50 ml (B), 1 ml din diluția de suc duodenal 1 : 200 și se păstrează la răcitor pe toată durata incubației. După 6 ore, produsul incubat A se toarnă într-un balon Erlenmeyer de 50 ml (A), iar conținutul din B în balonul Erlenmeyer (B), care conține 1 ml din diluția de suc duodenal 1 : 200. Restul de ulei de măsline se clătește cu cîte 3 ml etanol în fiecare balon Erlenmeyer. În fiecare balon Erlenmeyer se adaugă cîte 4 picături din soluția de timolftaleină și se titrează cu NaOH 0,05 N pînă la obținerea unei culori albastru-*palid.* În cazul cînd pentru titrare sînt necesari mai mult de 10 ml de NaOH, sucul duodenal trebuie diluat mai departe (de ex., 1 : 400 ; 1 : 600 etc.). Calculul : diferența dintre NaOH folosit (A-B) corespunde numărului de unități Tietz, care indică activitatea lipazei.

Valori normale : după secretină 3 200—18 000 U., după pancreozimină 4 550—16 150 U.

Determinarea activității globale a fermenților proteolitici (10)

Reactivi. Acid tricloracetic 6% proaspăt, preparat săptămînal și păstrat la rece.

Substratul : se dizolvă 4 g de ser uscat în 100 ml NaOH 0,01 N într-un balon Erlenmeyer închis cu celuloză ; se introduce balonul în apă care fierbe, unde se lasă să stea 10 minute. Se răcește apoi imediat sub curent de apă la temperatura camerei. Se filtrează soluția de albumină prin vată de sticlă. Se măsoară volumul filtratului și se adaugă un tampon de clorură de amoniu-amoniac, în cantitate de 1/4 din volumul lui.

Tamponul : o soluție molară de NH_4Cl se aduce la un pH de 9,5 cu amoniac (greutate specifică 0,88).

NaOH 0,25 N.

Reactiv Folin-Ciocâlteu (Merck 9001).

Tehnică. Se pregătesc două flacoane cu gît lung, unul cu substrat tamponat, celălalt cu acid tricloracetic. La 30 de secunde se introduce în fiecare flacon, cu substrat tamponat și de acid tricloracetic, cîte 1 ml suc duodenal diluat cu glicerină 1 : 1. Se incubează 15 minute. Se amestecă foarte bine prin agitări repetate : 1) flaconul cu amestec de substrat-suc duodenal și cel cu acid tricloracetic singur ; 2) flaconul care conține numai substrat și cel cu amestec de acid tricloracetic-suc duodenal (care va deveni martorul în alb). Flacoanele se introduc încă 5 minute la baie marină, în așa fel încît întregul lor conținut să se afle sub nivelul apei din baie. Se filtrează prin hîrtie de filtru ; în cazul cînd filtratul nu este clar, filtrarea trebuie repetată. Într-un balon Erlenmeyer de 100 ml se introduc 20 ml de NaOH 0,25 N. Se pipetează în balonul Erlenmeyer 2 ml de filtrat, se agită ; se adaugă 1 ml reactiv Folin-Ciocâlteu ; se agită. După 30 de minute, se măsoară extincția la o lungime de undă de 578 nm.

Curba de etalonare : În șapte baloane de 100 ml se introduc cîte 20 ml NaOH 0,25 N. În fiecare balon Erlenmeyer se introduc cîte 2 ml dintr-o serie de soluții de fenol, care conțin 10,20 ... 70 mg HCl 1 N la litru. În fiecare balon Erlenmeyer, lucrat în modul mai sus arătat, se adaugă cîte 1 ml reactiv Folin-Ciocâlteu și se măsoară extincția la 578 nm.

Calculul : 1 ml din amestecul 1 : 1 de conținut duodenal cu glicerină are o activitate proteolitică de x unități pe ml atunci cînd, în condițiile arătate mai sus, filtratul lipsit de proteină prezintă o culoare care corespunde la o soluție de fenol de x mg/litru.

Valori normale: după secretină 2 455—7 941, iar după pancreozimină 3 132—6 298 U.

Determinarea titrimetrică a tripsinei (21)

Principiu. Tripsina scindează legătura esterică a substratului sintetic TAME. Grupele carboxilice eliberate de arginină se titrează automat cu NaOH. Reacția se produce totdeauna la un pH optim al enzimei. Consumul de NaOH pe minut constituie o măsură pentru activitatea enzimei.

Reactivi: Tampon Tris (tris-hidroximetil-aminometan) 0,005 m. 0,65 g Tris, 2,34 g NaCl și 2,94 g $CaCl_2+2H_2O$ se dizolvă în 800 ml de apă distilată. La electrod, se reglează valoarea pH-ului la 8,2 cu HCl 0,1 N și se umple imediat cu apă la 1 000 ml.

Substrat: TAME = p-toluosulfonil-L-argininmetilester (Serva Nr. 36 720), tampon 0,622 g/100 ml.

NaOH 0,05 N.

Curba de etalonare. Standardul se alcătuiește din tripsină cristalină. Se dizolvă 10 mg în 100 ml HCl 0,005 N. Din acesta se ia separat 0,1 0,2 0,3, și 0,4 ml se completează fiecare cantitate pînă la 1,0 ml cu tampon Tris și se titrează după procedeul descris mai departe.

Tehnică. Se introduc în vasul de titrat 9,0 ml substrat și 0,9 ml Tristampon. Se reglează temperatura la 25° și pH-ul la 8,2. După adăugarea de 0,1 ml suc duodenal, consumul de NaOH este înregistrat automat. Cantitatea de hidrat de sodiu folosită pe unitatea de timp reprezintă o măsură pentru activitatea enzimatică. În cazul cînd consumul de NaOH este prea mare (peste 1,50 ml/minut) sau prea mic (sub 0,2 ml/minut), se repetă examenul folosind diluțiile corespunzătoare de suc duodenal. Activitatea enzimatică este dată în miliechivalenți de grupări carboxilice pe minut și ml de suc duodenal.

Valori normale: după secretină 5,9 (2,6—13,5), după pancreozimină 6,3 (2,4—16,6) U.

Determinarea colorimetrică a tripsinei (5, 20)

Principiu. N-benzil-DL-arginin-beta-naftilamid-hidrocloridul (BANA) este hidrolizat de tripsină, prin aceasta fiind pusă în libertate β-naftilamina. Amina aromatică eliberată de disociază și apoi se fixează sub formă de colorant diazo cu N-(1-naftil) etilendiamină.

Reactivi. Soluție apoasă de nitrat de sodiu 0,1%; soluția trebuie preparată proaspăt.

Soluție apoasă de sulfamat de amoniu 0,5%. Păstrată în sticlă brună și la răcitor, soluția este stabilă aproximativ 3 săptămîni.

Soluție de N-(-1-naftil) etilendiamină-dihidroclorică 0,05% în alcool 95%. Soluția trebuie păstrată de asemenea la 4° într-o sticlă brună.

Acid tricloracetic 40%.

Tampon Tris 0,05 m, pH 7,8 : 250 ml Tris 0,2 N și 300 ml HCl 0,1 N se diluează cu apă distilată pînă la 1 000 ml.

Soluția de substrat: 80 mg BANA hidroclorică se dizolvă în 100 ml de apă distilată. Înainte de întrebuințare se amestecă soluția de substrat cu tampon în părți egale.

Tehnică. 1 ml de soluție de substrat tamponată cu 1 ml de suc duodenal diluat se incubează într-un tub de centrifugă timp de 2 ore la 37°. După adăugarea a 1 ml de acid tricloracetic, se centrifughează soluția, iar din supernatant se pipetează 1 ml într-o eprubetă. Se aduce la starea de diazo cu 1 ml soluție de nitrit de sodiu și se îndepărtează surplusul de nitrit exact după 3 minute cu 1 ml sulfamat de amoniu soluție 0,5%. Două minute mai tîrziu, se cuplează sarea de diazoniu cu 2 ml de N-(1-naftil) etilendiamoniu-dihidroclorică soluție 0,05%. Extincția soluției colorate se citește la fotometrul Eppendorf (filtru 578 nm), în cuva de sticlă de 1 cm. Pentru determinarea probei martor se împiedică activitatea enzimatică în diluția de suc duodenal prin încălzire în apă care fierbe (10 minute).

Scara gradată de β-naftilamină : într-un tub de centrifugă se amestecă 1 ml din soluție de β-naftilamină în tampon (corespunzătoare la 3—60 μg) cu 1 ml suc duodenal diluat și 1 ml acid tricloracetic. 1 ml din supernatantul rezultat de la centrifugare se aduce la starea diazo și se cuplează ca mai sus.

Activitatea enzimatică este dată în μg de β-naftilamină pe minut și pe ml.

Determinarea titrimetrică a chimotripsinei (2, 8, 23)

Principiu. Chimotripsina scindează legătura esterică a ATEE (acetil-tirozin-etil-ester), grupele carboxilice eliberate fiind neutralizate cu NaOH prin titrimetrie. Viteza de reacție a scindării esterilor constituie un test pentru activitatea enzimatică.

Reactivi. Tampon Tris 0,01 m, pH 7,9 ($CaCl_2$ 0,02 m și KCl 0,1 m). 1,21 g Tris-(hidroximetil)-aminometan, 2,94 g $CaCl_2 + 2H_2O$ (Merck 2 382) și 7,46 g KCl se dizolvă în 800 ml de apă și se reglează pH-ul la electrod cu HCl 1 N la 7,9.

Substrat : ATEE 0,01 m în tampon Tris : se dizolvă 251,3 mg ATEE (Mann Res. Labor., Cat. Nr. 297) în 100 ml tampon.

NaOH 0,05 N.

Soluție martor de chimotripsină : se dizolvă 10 mg cristale de chimotripsină de bou în 50 ml tampon. Se determină concentrația exactă de tripsină prin factorul optic (= 0,500) la 280 nm. În cazul cînd, de exemplu, extincția soluției de enzimă atinge 0,150 la 280 nm în cuva de 1 cm, se calculează concentrația prin produsul 0,150 × 0,500 = 0,075 mg proteină/ml.

Tehnică. La temperatura de 25° exact, se titrează în prealabil 10 ml soluție de substrat în vasul de titrat cu NaOH 0,05 N la un pH de 8,0. Imediat după aceea se adaugă, în funcție de concentrația de enzimă bănuită, 0,02 pînă la 0,2 ml suc duodenal și se titrează automat (titrator-radiometru) echivalentul de acid eliberat, la un pH de 8,0. Se citește coeficientul α al vitezei inițiale și se convertește, după curba de etalonare dinainte pregătită cu soluție de chimotripsină de 0,02 ml pînă la 0,2 ml, în concentrația corespunzătoare de chimotripsină. În afară de aceasta, activitatea enzimatică poate fi exprimată și în miliechivalenți de grupări COOH pe minut și ml de suc duodenal.

Sucul duodenal trebuie diluat cu soluție fiziologică de clorură de sodiu pînă la o diluție care să permită eliberarea a maximum 0,005 mEq pe minut. Se amestecă 1 ml din sucul duodenal diluat cu 10 ml soluție de substrat și se titrează automat cu radiometrul-titrator, la 25° și la un pH de 7,8 cu NaOH 0,02 N. Activitatea este dată în miliechivalenți de grupări carboxilice pe ml de suc duodenal.

Valoarea normală : după secretină este de 9,2 (6,8—12,7), după pancreozimină 9,3 (4,5—21,0) U.

Determinarea carboxipeptidazei A în sucul duodenal (18, 19)

Principiu. Carboxipeptidaza A scindează substratul sintetic de N-carbo-β-naftoxi-D, L-fenilalanină în fenilalanină și acid β-naftoxicarbonic. Acest acid carbonic se descompune spontan în CO_2 și β-naftol, care este convertit într-un colorant diazo cu sare de albastru rezistent B (*Echtblausalz B*). Colorantul se agită cu acetat de etil și se citește la fotometru.

Reactivi. 10 mg de substrat la 5 ml metanol. Substratul se prepară proaspăt zilnic.

Tampon Tris 0,05 m, pH 7,8.

$CaCl_2$ 0,25 m.

100 mg sare de albastru rezistent la 25 ml de apă distilată, preparată extemporaneu înainte de întrebuințare.

Acid percloric diluat (se diluează 10 ml de $HClO_4$ concentrat în 100 ml de apă distilată).

Acetat de etil fără acid și etanol.

Na_2SO_4 siccum.

Tehnică. 0,2 ml din sucul duodenal diluat 1 : 10 și 0,1 ml soluție de $CaCl_2$ se completează pînă la 5 ml cu tampon Tris. După adăugarea de 0,5 ml soluție de substrat, proba se incubează la 37°. După 20 de minute (cronometru) se adaugă 1 ml de sare de albastru rezistent B și exact după 1 minut se oprește procesul de fermentare prin adăugarea a 1 ml acid percloric. Colorantul diazo format se agită imediat cu 10 ml ester acetic. După separarea fazelor, se decantează cu atenție porțiunea superioară și se usucă cu sulfat de sodiu. Soluția clară conținînd colorantul se citește la 546 nm (grosimea 1 cm) față de acetat de etil. Deoarece albumina din sucul duodenal fixează o parte din colorant, trebuie efectuată concomitent și o probă martor, în care activitatea fermenților din sucul duodenal este inactivată prin căldură în baie cu apă care fierbe (10 minute). Diferența de extincție trebuie să fie situată între 0,1—0,5 (maximum 1,0). În caz contrar lucrarea trebuie repetată cu diluțiile corespunzătoare.

Curba de etalonare. La un amestec de 0,1 ml soluție 0,25 N de $CaCl_2$ și 4,9 ml tampon Tris se adaugă 0, 5, 10, 25 și 50 µg β-naftol în 0,5 ml metanol și se incubează 20 de minute la 37°. Se cuplează cu 1 ml soluție de sare de albastru rezistent B. În continuare, se lucrează după procedeul mai sus descris.

Calcul : 1 U. corespunde cantității de enzimă care convertește 1 µMol substrat pe minut, în condițiile mai sus arătate. 1 U. înseamnă 1 µMol, adică pentru 0,2 ml conținut duodenal (la o diluție de 1 : 10) se calculează : µg β-naftol × 0,0173 = µMol β-naftol/min. × ml.

Valoarea normală după secretină 4,0—21,0 U., după pancreozimină 3,4—24,5 U.

Nu există nici o îndoială că stimularea cu secretină-pancreozimină reprezintă metoda cea mai bună. Pornind de la reflexul la eter al lui Katsch, noi am provocat multă vreme excitarea duodenală prin introducerea a 4 ml eter intraduodenal, pentru a stimula în acest fel secreția organului. Această metodă este și ea satisfăcătoare, dar nu în măsura în care sînt ceilalți excitanți fiziologici. În același scop, au fost folosite și alte substanțe ca prostigmina și sulfatul de magneziu, precum și uleiul de măsline sau coluțiile de vitamină A. Ele au fost, cu timpul, total părăsite.

Citologia și bacteriologia duodenului

Intenția de a căuta celulele carcinomatoase în sucul duodenal, în cazul suspiciunii de neoplasm în această regiune, a întîmpinat încă de multă vreme unele obiecții, deoarece se lucrează pe un mediu care care conține fermenți cu o puternică acțiune proteolitică. Numai în cazul cînd se poate obține o creștere importantă a sucului duodenal prin secretină, fără ca formarea de fermenți să se producă în aceeași măsură, se creează condiții favorabile. Hotărîtoare este însă o cercetare rapidă, efectuată imediat după recoltarea produsului de excreție pancreatică. Totuși, în această privință, citologia nu a reușit pînă în prezent să se impună ca un examen cu însemnătate practică. Acest lucru este valabil și pentru citologia afecțiunilor inflamatorii ale pancreasului (vezi p. 278).

Introducerea examenului bacteriologic al sucului duodenal în diagnosticul afecțiunilor pancreatice a constituit un efort zadarnic timp de mai multe decenii. Rezultatele obținute s-au dovedit prea puțin convingătoare.

Cercetarea efectelor insuficienței de excreție

În practica generală, metodele descrise apar improprii, deoarece necesită un efort mult prea mare din partea laboratoarelor. În aceste cazuri, metoda de elecție o constituie, acum ca și în trecut, examenul scaunului proaspăt recoltat. După cum s-a mai spus, examenul scaunului permite punerea în evidență a unei cantități crescute de grăsime, în ipoteza în care bolnavul a primit anterior o alimentație corespunzătoare. S-a demonstrat că numai în cazul cînd cantitatea de ferment scade sub 20% față de valoarile normale, se pot constata modificări evidente (16). Așadar, prin această metodă se pot diagnostica numai leziunile mari. Leziunile mai ușoare pot fi puse în evidență prin examenul microscopic, în care se pot vedea fibre musculare nedigerate și numeroase particule de amidon.

Bineînțeles, analiza chimică a grăsimilor poate aduce foloase mai mari, fiind însă în același timp mai laborioasă. Asupra acestor date s-a mai discutat cu ocazia examenului funcțional al intestinului subțire. Cercetările privind bilanțul grăsimilor, proteinelor și hidrocarbonatelor au fost arătate la capitolul respectiv.

În unele clinici din S.U.A. a fost experimentată o metodă bazată pe determinarea toleranței la amidon.

Testul de toleranță la amidon. În două zile deosebite, pacienții primesc cîte 100 g de glucoză, respectiv 100 g dintr-un preparat de amidon. În cazul cînd creșterea glicemiei, cercetată după administrarea prînzului de glucoză, este mai mare de 100% față de cea găsită după prînzul de amidon, este vorba de o insuficiență pancreatică.

Tehnică. Se amestecă 100 g de amidon cu 150 ml de apă. La scurt timp înainte de administrarea prînzului, această suspensie se adaugă la 300 ml de apă, care tocmai a încetat să fiarbă. Pacientul trebuie să ingere acest amestec înainte ca el să se răcească. Se determină glicemia înainte și la 1/2, 1, 2 și 3 ore după administrarea amidonului. Se stabilește diferența maximă dintre glicemia pe nemîncate și glicemia cea mai ridicată după prînz atît după administrarea de amidon, cît și după cea de glucoză.

Este foarte importantă pregătirea atentă a amestecului de amidon pentru a se obține o trecere a amidonului în stare de gel. Amidonul nu trebuie să fie hidrolizat nici măcar parțial, decît numai înainte de administrarea prînzului. Din păcate unii pacienți prezintă o aversiune de neînvins față de acest amestec. Testul este impracticabil la diabetici, deoarece poate da rezultate fals-pozitive. Avantajul acestei metode de explorare constă în simplitatea ei, fiind în același timp o metodă potrivită pentru explorarea afecțiunilor pancreatice. Cu ajutorul ei pot fi diagnosticate tulburările funcției de excreție în proporție de 60—85%.

Cercetarea tulburărilor secreţiei interne

Glicozuria şi hiperglicemia, precum şi hipoglicemiile, constituie un indiciu că în diferitele boli ale pancreasului poate fi antrenat şi sistemul endocrin. Pentru a evidenţia limitarea capacităţii funcţionale a pancreasului proba de încărcare cu glucoză, vezi p. 180. Bineînţeles că probele funcţionale prezintă şi unele devieri, care nu pot fi decelate prin examene statice. Frecvenţa cu care este interesat pancreasul endocrin este apreciată în mod foarte variat. După observaţiile noastre, participarea pancreasului endocrin apare în aproximativ o treime din cazurile de pancreatopatii cronice. În pancreatita acută, trebuie contat pe un procent mai ridicat. În deficienţele mai grave apar, bineînţeles, şi astfel de leziuni. În aceste cazuri, ca şi în carcinomul pancreasului, au valoare numai rezultatele pozitive. Hiperglicemiile sînt mai frecvente decît hipoglicemiile. Totuşi, stimularea sistemului de celule B, în cursul unei inflamaţii a pancreasului poate duce la o prăbuşire a glicemiei de proporţii considerabile. Prin urmărirea evoluţiei, se constată o tendinţă de trecere a hipoglicemiei spre hiperglicemie.

Cercetarea modificărilor metabolice în unele boli pancreatice speciale

În pancreatita acută se poate constata o hiperlipemie trecătoare, care apare numai în primele zile. Manifestări asemănătoare pot fi întîlnite în intoxicaţiile alcoolice şi rareori în unele cazuri de hepatită cronică.

Hidroliza enzimatică a trigliceridelor în plasmă pune în libertate acizi graşi neesterificaţi. În acest proces, este interesat aşa-numitul factor de clarificare. O hipoalbuminemie poate, de asemenea, să ducă la hiperlipemie, deoarece acizii graşi neesterificaţi sînt legaţi de albumine. Ţesutul pancreatic conţine, de asemenea, şi factorul de clarificare, care eliberează heparina. În parenchimul pancreatic, există un inhibitor al lipoproteinlipazei. În pancreatita acută, capacitatea acestei inhibiţii poate fi diminuată.

Afecţiunile inflamatorii ale pancreasului, observate în cursul hiperlipemiei esenţiale, se manifestă mai adesea chiar din tinereţe sau din copilărie. În unele pancreatite ereditare, se poate observa concomitent şi o tulburare în metabolismul proteinelor cu prezenţă de lizinurie şi cistinurie.

În cazul apariţiei unei pancreatite în cursul unui hiperparatiroidism, valorile ridicate ale calciului seric pot coborî la valori normale, mascînd astfel afecţiunea de bază. Experienţa arată că prognosticul bolnavilor cu pancreatită pe fond de hiperparatiroidism este sever, deoarece adesea afecţiunea paratiroidiană rămîne necunoscută.

Fibroza chistică sau mucoviscidoza pancreasului poate fi diagnosticată în copilărie, prin testul transpirației (22). La adult acest test este puțin util.

Bibliografie

1. *Agren, G., H. Laferlöf:* The pancreatic secretion în man after intravenous administration of secretin, Acta med. scand. 90 (1936), 1.
2. *Balls, A. K., E. F. Jansen:* Stoichiometric inhibition of chymotrypsin. Advanc. Enzymol. 13 (1952), 321.
3. *Baltzer, F.:* Die Diastasebestimmung im Blut. Klin. Wschr. 14 (1935), 1 395.

3 a. *Bartelheimer, H.:* Quantitative fraktionierte Pankreas- und Gallensaftuntersuchung durch Anwendung einer dreiläufigen Doppelballonsonde. Dtsch. med. Wschr. 79 (1953), 993.

3 b. *Bartelheimer, H.:* Aktuelle Probleme der Pankreatitis. Panel Discussion Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962, IV; p. 3 (1963).

4. *Berger, W., J. Hartmann, M. Leubner:* Klinische Beiträge zur äusseren Sekretion des Pankreas. Klin. Wschr. 13 (1935), 490.
5. *Blackwood, C., I. Mandl:* An improved test for the quantitative determination of trypsin, trypsin-like enzymes and enzyme inhibitors. Ann. Biochem. 2 (1961), 370—379.
6. *Burton, P., D. G. Evans, A. A. Harper, H. T. Howat, S. Oleesky, I. E. Scott, H. Varley:* A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. Gut 1 (1960), 111.
7. *Burton, P., E. M. Hammond, A. A. Harper, H. T. Howart, I. E. Scott. H. Varlev:* Serum amylase and serum lipase levels in man after secretin and pancreozymin. Gut 1 (1960), 125.
8. *Enenkel, A. G., L. B. Smillie:* Preparation and purity of chymotrypsinogen B. Biochemistry 2 (1963), 1 445.
9. *Fitzgerald, O., P. Fitzgerald, I. Fennelly, I. P. McMullin, S. J. Boland:* A clinical study of chronic pancreatitis. Gut 4 (1963), 193.
10. *Gowenlock, A. H.:* The estimation of tryptic activity in duodenal contents. Biochem. J. 53 (1953), 274.
11. *Heuck, F.:* Über die Möglichkeit und Grenzen der Röntgendiagnostik der Bauchspeicheldrüse. Internist 2 (1961), 380.
12. *Innerfield, J., A. Angrist, I. W. Benjamin:* Studies in trypsin: I. The anticoagulant action of trypsin. Gastroenterology 20 (1952), 630.
13. *Küchmeister, H.:* Klinische Funktionsdiagnostik, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1958.
14. *Müller-Wieland. K.:* Folgen einer exkretorischen Pancreasinsuffizienz. Dtsch. Arch. klin. Med. 208 (1962), 361.

14 a. *Müller-Wieland, K.:* Analyse der Klinik der chronischen Pankreatitis. Zeitschrift f. klin. Medizin 158 (1965), 371.

15. *Norby: zit. n. Lagerlöf, H.:* Pancreatic functions and pancreatic disease studied by means of secretin. Acta med. scand., Suppl. 128 (1942).
16. *Ottenstein, B.:* Diastase und Haut. Klin. Wschr. 10 (1931), 1 114.
17. *Ottenstein, B.:* Zur Technik der Diastasebestimmung. Klin. Wschr. 13 (1934), 1 437.
18. *Ravin, H. A., A. M. Seligman:* The colorimetric estimation of carboxypeptidase activity. J. biol. Chem. 190 (1951), 391.
19. *Rick, W.:* Zur Bestimmung des Carboxypeptidase im Duodenalsaft Klin. Wschr. 38 (1960), 408.
20. *Riedel, A., E. Wünsch, A. Hartl:* Nα-Benzoyl-arginin-β-naphthylamid als Substrat zur quantitativen kolorimetrischen Bestimmung von Trypsin. Hoppe-Seylers Z. f. physiol. Chem. 316 (1959), 67.

Căile biliare şi vezicula biliară

de U. **RITTER**, Lübeck

Bila de culoare portocalie pînă la galben-auriu, care curge prin canaliculele intercelulare hepatice, se varsă direct în duoden prin canalul hepatic și canalul coledoc, o parte din ea fiind totuşi reţinută în vezicula biliară, care are o capacitate de aproximativ 50 ml.

Ca urmare a fenomenului de retroresorbţie, care intervine chiar în căile biliare mici, viscozitatea şi concentraţia bilei veziculare creşte de mai multe ori. Datorită modificărilor de ritm în curs de 24 de ore, sub influenţa alimentaţiei, şi a dificultăţilor de măsurare exactă la omul sănătos, producţia zilnică de bilă nu poate fi apreciată decît cu multă aproximaţie (în medie 500—1 200 ml). Bila participă în mod determinant la procesul de digestie şi resorbţie din organism, prin activarea fermenţilor lipolitici, emulsionarea grăsimilor şi creşterea motilităţii intestinale. Printr-o excitaţie locală şi pe cale hormonală (colecistokinină) golirea veziculei biliare, motilitatea papilei Vater şi peristaltismul intestinal se stimulează succesiv în aşa fel, încît alimentelor care traversează tubul digestiv, li se adaugă bila la intervalele de timp adecvate (7, 13, 22, 42—44 ; 50 ; 53). Deoarece formarea chimică a bilei (tab. XXXV) depinde de funcţia hepatică, veziculei biliare revenindu-i numai rolul de concentrare, chiar în cazul unei recoltări în condiţii optime, prin sondă cu pară dublă, nu se poate obţine decît un aspect funcţional limitat la o perioadă de timp. Concentraţia şi caracterul bilei variază, după cum este vorba de o bilă pur hepatică sau una foarte concentrată veziculară, respectiv un amestec de bilă.

Tubajul duodenal şi colecistografia sînt cele mai importante metode de explorare utilizate în diagnosticul clinic al afecţiunilor căilor biliare. În raport cu acestea, metodele indirecte care contribuie la elucidarea diagnosticului, în speţă constantele sanguine şi excretorii sau deplasarea substanţelor radioactive în sistemul hepatobiliar, se situează pe un plan secundar.

Tubajul duodenal permite efectuarea examenelor microscopice, chimice şi bacteriologice ale bilei, care la recoltare este amestecată cu sucul intestinal, pancreatic şi gastric. Pentru diagnosticul şi pentru aprecierea tulburărilor motorii mecanice, cu excepţia sindromului de obstrucţie, se utilizează în primul rînd, colecistografia şi colangiografia.

Metode de explorare

Tubajul duodenal

De regulă se folosește sonda duodenală Einhorn ; totuși, pentru anumite explorări (de exemplu, testarea colerezei, *clearance*-ul pigmenților — 17, 42, 48, 57) este mai indicată sonda cu dublu curent Bartelheim (vezi p. 262).

Tehnica

Deoarece tehnica tubajului este, în general, cunoscută, vor fi subliniate aici numai unele aspecte mai importante din punct de vedere practic. Calibrul sondei trebuie să aibă o mărime suficientă pentru a permite trecerea secreților, chiar atunci cînd acestea sînt mai vîscoase. Cînd s-a introdus o porțiune de aproximativ 75 cm din sondă și se scurge suc duodenal alcalin de culoarea bilei, ea se află, de obicei, în porțiunea descendentă a duodenului. În caz de dubiu, poziția sondei poate fi controlată radioscopic, insuflînd în cursul acestui examen cîțiva ml de aer sau introducînd substanță de contrast lichidă. În cazul cînd, după mai multe încercări, sonda nu pătrunde totuși în duoden după $1\frac{1}{2}$—2 ore, tubajul trebuie întrerupt, urmînd a fi repetat în ziua următoare. O obstrucție pilorică funcțională poate fi învinsă prin administrarea a 2—3 înghițituri de bicarbonat de sodiu soluție saturată sau dintr-o soluție de novocaină 1%. Pentru examenul citologic și examenul chimic al enzimelor, sucul duodenal trebuie păstrat în vase speciale de reactivi, la răcitor, pentru a se împiedica autoliza sau unele modificări ale activității enzimatice. După 20 de minute, în care se determină secreția bazală, respectiv secreția pe nemîncate *(bila A)*, se provoacă golirea veziculei biliare cu ajutorul unui excitant *(bila B)*. Deoarece așa-numitul reflex al veziculei biliare, provocat cu ajutorul a 50 ml de soluție de sulfat de magneziu 30%, nu se declanșează destul de constant sau este stînjenit de modificările de tonus ale sfincterului Oddi sau ale veziculei biliare, este mai indicată administrarea a 20 ml de ulei de măsline la temperatura corpului sau introducerea intraduodenală a 2 gălbenușuri de ou, care provoacă o golire mai puternică a veziculei biliare. Golirea veziculei biliare poate fi obținută cel mai ușor prin administrarea intramusculară de 6 U. V. de hipofizină sau prin colecistokinină (Cecekin 4 mg/10 ml soluție fiziologică de NaCl, injectat încet intravenos). După administrarea de $MgSO_4$ sau ulei de măsline, bila veziculară, de culoare închisă, începe să se scurgă în duoden la 10—20 de minute, în timp ce după hipofizină sau colecistokinină la 3—10 minute. Bila de culoare galben-aurie, care apare mai tîrziu *(bila C*, cunoscută și sub numele de bilă hepatică), corespunde în principiu așa-numitei bile A (12, 23, 41, 42).

Explorarea funcțiilor motorii

Posibilitatea oferită de tubajul duodenal de a diagnostica tulburările funcției căilor biliare extrahepatice sînt încă insuficient folosite. Totuși, metoda nu trebuie supraestimată, deoarece este pasibilă de unele critici, în special în cazul diagnosticului de diskinezie. Chiar și concluziile în legătură cu așa-numitul „temps de l'Oddi fermé", apărute în literatura țărilor latine, necesită o interpretare foarte prudentă. Gradul de golire a veziculei biliare după introducerea de $MgSO_4$ și timpul necesar pentru relaxarea sfincterului Oddi reprezintă o pierdere relativ mare de

TABELUL XXXV

Valori normale ale bilei hepatice și veziculare
(după diferite date din literatură și după cercetări personale)

	Bila hepatică	Bila mixtă, resp. totală	Bila veziculară
Culoare	Galben-auriu pînă la portocaliu		Brun-închis-verde
Cantitate/zi	500—1 200 ml	Fluxul sucului duodenal cca. 1 ml/min	—
Greutate specifică	1,010—1,012		1,012—1,059
Punct crioscopic	0,56—0,61°C	—	—
pH	6,5—8,6 (dependent de alimentație)		6,1—8,6 media 7,35
Viscozitate		Suc duodenal 60—156 sec. /37°C (viscozimetru Ostwald cap. 1 mm diametru)	n=0,0797 Poise (37°C)
Conținut în apă	96—97%	—	80—96%
Pigmenți biliari		0,5—2,1 g/zi	
Acizi biliari (total)	1,24—1,72%	—	2,3—7,7%
Acizi biliari legați	0,96—1,2%	—	1,8—6,2%
Acizi biliari liberi	0,28—0,52%	—	2,0%
Acid colic	0,39—0,63%	—	1,2—3,3%
Acid dezoxicolic	0,85—0,88%	—	1,1—4,3%
Săruri biliare	0,5—1,8%	—	1,5—9,7%
Bilirubină	2,0—30,0 mg/100	cca. 0,3—0,8 g/zi	50—500 mg/100
Colesterină	20,0—80,0 mg/ 100 ml	Cantitate zilnică 0,5— 2 g/zi	100—900 mg/ 100 ml

Colină total	22,0—92,0 mg/100 ml	—	pînă la 550 mg/100 ml
Mucină		cca. 2 g/zi	
Proteine (albumine/globuline= ~2/1)	180 mg/100 ml	70—640 mg/100 ml	450 mg/100 ml
Acizi grași	100—450 mg//100 ml	—	80—1 600 mg//100 ml
Fosfolipide		1—140 mg/zi	
Lecitină	250 mg/100 ml	—	350 mg/100 ml
Bicarbonat	20—25 mval/l	—	25—50 mval/l
Calciu	4 mval/l valori puțin sub cele serice	—	50—56 mval/l Foarte variabil
Clor	90—100 mval/l		16—19 mval/l
Sodiu	140 mval/l	—	140 mval/l
Fe++		pînă la 100 mg/zi	
Uree	<Valoarea serică		Foarte variabil
Creatinină			
Glucoză			
Fosfataza alcalină		În sucul duodenal pînă la 100 U.K.A.	
Transaminaza glutamic oxalacetică	< 12 mU/ml (bila A) cca. 20 mU/ml (bila C)	~15 mU/ml	> 100 mU/ml
Transaminaza glutamic piruvică	< 12 mU/ml (bila A) (bila C)	~15 mU/ml	> 50 mU/ml
Leucinaminopeptidaza		(~30 000 U. Goldberg)	~4 080 U.
Lactatdehidrogenaza			~2 355 U. W/ml
Malatdehidrogenaza			~2 787 U. W/ml
Presiunea	Presiunea de secreție a ficatului pînă la 300 mm H_2O	Presiunea medie în căile biliare extrahepatice 100—150 mm H_2O	Presiunea suplimentară pînă la 300 mm H_2O

timp (10—20 de minute). Dacă nu ar fi decît această pierdere de timp și faptul nu ar fi lipsit de importanță. Introducerea intraduodenală prea bruscă a unor soluții hipertonice și la o temperatură necorespunzătoare, influențează însă și jocul papilei Vater, chiar la normali. În duodenită sau în papilită, se adaugă la aceasta și o hipersensibilitate față de excitațiile locale (sondă !). Prin folosirea injecțiilor de hipofizină sau colecistokinină se evită influențele osmotice, chimice și termice, ceea ce face ca datele astfel obținute să cîștige în valoare. Chiar și în cazul unui colecist funcțional activ, administrarea de sulfat de magneziu nu provoacă în mod constant un reflex evident. Astfel, de exemplu, după un răspuns negativ la $MgSO_4$, se poate obține, în 25 pînă la 30% din cazuri, bilă veziculară de culoare închisă, prin administrarea de hipofizină sau colecistokinină. În această situație, un rol hotărîtor este jucat de tonusul și de răspunsul segmentului papilar al duodenului și al căilor biliare. Uneori, bila se scurge singură numai prin acțiunea excitantă a sondei ; bineînțeles, în aceste cazuri, expulzia lipsește chiar după administrarea de colecistokinetice cu acțiune energică.

Deși apariția bilei veziculare (bila B) (volumul de umplere în medie 30—50 ml) poate fi recunoscută, de obicei, la prima vedere, totuși pentru o apreciere obiectivă se va proceda la *determinarea bilirubinei în sucul duodenal,* prin diluare (1/10) cu soluție de NaCl și centrifugare. Concentrația bilirubinei se determină în lichidul clar supernatant, după metoda *Jendrassik* și *Gróf* (vezi p. 293).

Frič, Herfort și ***Zeman*** (8) au atras atenția asupra unei metode simple de recunoaștere. Albastru de metilen (0,15 g peroral cu 14 ore înaintea tubajului) se reduce în intestin în forma leuco incoloră, se resoarbe, revine în bilă, se concentrează parțial în vezicula biliară și acolo se reoxidează, revenind la culoarea albastră-verzuie. În cazul cînd, după un interval de 14 ore, colorantul apare în sucul duodenal recoltat prin tubaj, acesta provine din vezicula biliară, deoarece bila hepatică nu conține decît forma leuco. Prin colorimetrie se pot obține date suplimentare, această metodă permițînd stabilirea unei gradații a concentrației de albastru de metilen, în bila B.

Se apreciază că s-a produs un *reflex pozitiv* în cazul cînd conținutul în bilirubină al bilei B este de cel puțin 10 ori mai mare decît cel din bila A, fiind însă necesară o eliminare totală de cel puțin 50 mg.

Efectuarea unui test paralel, după indicația lui *Meulengracht,* prin care se compară o probă de suc duodenal în diluție față de o soluție standard de bicromat de potasiu (0,05 g $K_2Cr_2O_7$+2 picături de 2 n H_2SO_4 + 500 ml H_2O) — diluția bilei A și B permite aprecierea concentrației de bilirubină — nu prezintă nici un avantaj față de metoda directă.

Bineînțeles, prin diluarea sucului duodenal și pancreatic se poate masca o funcție de concentrație satisfăcătoare a veziculei biliare. Absența bilei B după hipofizină sau colecistokinină (reflex negativ), cu prezența în schimb, a bilei A, respectiv C, de culoare aurie, pledează în favoarea unei obstrucții a colului veziculei biliare, respectiv a canalului cistic, fără tulburări de natură mecanică la nivelul papilei Vater. *Kalk* (23) a observat în 83% din cazuri o concordanță între reflexul pozitiv la tubaj și colecistografie, în timp ce *Friedrich* constată în cazurile urmărite de el, o concordanță de 65—77% între reflexul negativ și colecistograma negativă. Observația de mai sus îndreaptă atenția către un calcul pe canalul cistic, o tumoare sau o veziculă biliară inflamată cronic, cicatriceală, rigidă. O atonie veziculară sau spasme circumscrise la sfincterul Lütke, trebuie luate în considerare numai după eliminarea unor boli organice. Evacuarea în puseuri a veziculei biliare, cu apariția foarte rapidă a primului puseu după excitație, precum și greața sau manifestările dureroase în hipocondrul drept, instalate după colecistokinină sau hipofizină, pledează în favoarea une hipertonii a căilor biliare cu tendință la spasme. Este totuși recomandabil să se manifeste prudență în fața suspiciunii unei tulburări de tonus izolată, deoarece aceasta este frecvent însoțită de procese organice (așa-numita diskinezie de însoțire), de exemplu în: duodenită, pancreatită, ulcer gastric sau duodenal, colon iritabil. În aceste cazuri, tubajul duodenal nu poate duce totdeauna la lămurirea cazului, colecistografia devenind indispensabilă.

Reflexul pozitiv poate adesea lipsi și în leziuni hepatice severe, toxice (tetraclorură de carbon, intoxicații cu ciuperci etc.) sau inflamatorii (hepatită). Acest lucru este valabil — nu însă în mod constant — și în cazul colecistitei și pericolecistitei cu deficit funcțional de concentrare și de contracție a veziculei biliare.

Un proces de obstrucție completă papilară nu este, decît foarte rar, o problemă dificilă de diagnostic. În timp ce tulburările diskinetice de eliminare a bilei (de exemplu, excitația produsă de sondă, temperatura nepotrivită a soluției de $MgSO_4$) retrocedează, în general, după 10—20 de minute, în caz de tumori obstruante ale papilei, ale porțiunii distale a coledocului sau ale capului pancreasului, precum și în caz de calculi, care determină o obstrucție completă, bila nu mai pătrunde deloc în duoden. Această obstrucție completă a bilei nu apare nici chiar în afecțiuni parenchimatoase severe (cu tendință la comă). Diagnosticul poate fi precizat, urmărind *modificările testului cu bromsulfaleină* (cercetarea simultană a retenției serice și a eliminării intraduodenale). Colorantul (0,1 ml/kilocorp i.v.) apare în sucul duodenal (colorare în roșu a sucului duodenal prin adăugarea unei soluții 10% de NaOH) după primele 3 minute (observație personală). Atîta timp cît colereza nu este întreruptă, chiar și în icterele parenchimatoase severe, BSP pătrunde încă în bilă. O eliminare duodenală întîrziată, dar substanțială, eventual în puseuri, sugerează prezența unei tulburări de permeabilitate funcțională a căilor biliare, o evacuare efectuată în timp normal, eventual chiar întîrziată, în timp ce o eliminare foarte slabă indică prezența unei afectări foarte pronunțate a parenchimului hepatic, iar sistarea completă a eliminării (valabilă, bineînțeles, și pentru pigmenții biliari) arată prezența unei obstrucții complete. La aceleași concluzii se poate ajunge și prin cercetarea eliminării azorubinei-S și a fluoresceinei. Acest test este folosit în pediatrie pentru diagnosticul de atrezie a căilor biliare. În ciroza hepatică și în hepatită, poate fi pus în evidență (cromatografie pe hîrtie) un deficit de conjugare a BSP în sucul duodenal (52).

Pentru diagnosticul diferențial al tulburărilor de tranzit biliar, funcționale sau organice, sînt folositoare metodele combinate cu spasmolitice (de exemplu : 20 ml de novocaină 1% intraduodenal, 1/4 mg de atropină i.m., cîteva picături de nitroglicerină soluție alcoolică 1% oral, inhalație de nitrit de amil). În cazul unor tulburări de eliminare a sucului duodenal pe sondă, trebuie avute în vedere și deficiențele de ordin tehnic (poziție incorectă a sondei, astuparea lumenului).

După observațiile noastre personale și ale altor autori care practică endoscopia, posibilitatea unui *diagnostic funcțional endoscopic al papilei* (fibroză, polipoză, distrucție prin trecerea de calculi, tulburări motorii funcționale, etc.), este abia schițată, deși instrumentul poate fi introdus pînă la nivelul papilei Vater.

Examenul citologic

Se efectuează examenul citologic al bilei A, al fracțiunii principale din bila B și al bilei C colectată în ultima parte a tubajului. În sucul duodenal, extras pe nemîncate, apare un număr moderat de epitelii și leucocite izolate, care pot fi recunoscute mai ușor prin reacția peroxidazelor sau prin adăugarea de soluție Türk. Un sediment de bilă A bogat în leucocite și epitelii pledează, în primul rînd, în favoarea unui proces descuamativ duodenal (duodenită). În cazul unei leucocitoze evidente în bila B, cu sucul duodenal indemn pe nemîncate (bila A), este vorba de un proces inflamator al căilor biliare extrahepatice (colangită, colecistită). În orice caz, evacuarea bilei va fi provocată prin hipofizină sau colecistokinină, deoarece excitanții biliari intraduodenali (de exemplu, sulfatul de magneziu) produc o exfoliere foarte pronunțată a epiteliului duodenal, care poate masca manifestările duodenale discrete. Este nevoie de multă experiență pentru examenul citologic al sucului duodenal după secretină sau colecistokinină, pentru punerea în evidență a celulelor tumorale, în cazul unui carcinom al căilor biliare sau al capului de pancreas. Citoliza rapid instalată, care estompează caracterele celulei, poate fi frînată prin păstrarea produsului la rece cu adăugarea unui inactivator al calicreinei, Trasylol (5 000 U și 5,0 ml Triplex III soluție 0,2 mMol) și prelucrare promptă. Cu unele obiecții, pe care le-am semnalat, noi sîntem convinși, la fel ca și *Henning* și *Witte* (15), de importanța examenului citologic al diferitelor fracțiuni ale bilei ; această metodă completează mozaicul de procedee, folosite în vederea stabilirii diagnosticului (2, 15, 37, 45, 51).

Examenul bacteriologic

Examenul bacteriologic şi căutarea lambliilor constituie o metodă de rutină în diagnosticul afecţiunilor căilor biliare. Cercetarea bacteriologică a sucului duodenal poate fi interpretată foarte variat, deoarece sondajul duodenal, nefiind efectuat în mod steril, germenii în cauză pot fi antrenaţi împreună cu ceilalţi. În caz de anaciditate, un rezultat pozitiv este foarte important. Deoarece examenul bacteriologic nu aparţine propriu-zis diagnosticului funcţional, se poate renunţa la discuţiile care survin pe această temă controversată (4, 25, 32).

Analiza biochimică

Analiza chimică a sucului duodenal în afecţiunile căilor biliare cuprinde, în general, determinarea bilirubinei (vezi p. 288). Determinarea acizilor biliari, a colesterinei, a substanţelor minerale, a bicarbonatului şi a reziduului uscat, nu dă din punct de vedere diagnostic, indicaţii satisfăcătoare. De asemenea, prezenţa cristalelor de colesterină în sucul duodenal este lipsită de valoare pentru diagnosticul litiazei biliare. Datele care ar putea fi folosite în diagnosticul funcţional, privitoare la modificările patologice caracteristice ale fracţiunilor proteinice din sucul duodenal şi care, în mod normal, corespund cu cele din ser, lipsesc încă. În bila veziculară pură şi în bila hepatică, raportul albumina/globuline oscilează între 2 : 1 şi 1 : 1 [*Clausen* şi colab. (3)].

Amestecul bilei cu sucul gastric, intestinal şi pancreatic, care conţin albumine, măreşte dificultăţile de interpretare. Informaţii privitoare la analiza proteinelor din bilă, inclusiv metodele de determinare (electroforeză, cromatografie), se pot găsi la următorii autori: *Henning, Kinzlmeier şi Demling* (14), *Knedel şi Neikes* (24), *Dessi şi Pellegrini* (5), *Dietrich şi Stumpf* (6) şi *Pesola* (33).

Activitatea lactatdehidrogenazei (LDH), a malatdehidrogenazei (MDH), a transaminazei glutamoxalacetică (TGO) şi a fosfatazei alcaline (FA) este crescută cu de mai multe ori faţă de cea din serul sanguin ; în caz de stînjenire a colerezei şi încetinirii fluxului biliar cu stază retrogradă, concentraţiile enzimelor scad în bila veziculară. După *Lorentz (26)* TGO în sucul duodenal (valoarea medie este 20,3 U. W.) creşte mai mult în colangită şi colecistită decît în hepatită şi ciroză hepatică (48,5 U.W., cu valori extreme între 2,6 şi 249,5 U.W.). Chiar şi TGP în sucul duodenal depăşeşte în aceste afecţiuni valorile medii normale ale omului sănătos (9,8 U.W.), atingînd concentraţii aproape duble (18,3 U.W.) Determinarea, în scop diagnostic, a transaminazei din sucul duodenal, nu se bucură însă, pînă în prezent, de o prea mare răspîndire (21, 26). După cercetările lui *von Müller-Wieland* şi *Becker* (30), concentraţiile de LAP în sucul duodenal sînt modificate mai degrabă în cursul duodenitei, decît în afecţiunile căilor biliare sau ale pancreasului. Determinînd, în scop orientativ fosfataza alcalină în 40 de cazuri în sucul duodenal, noi am observat o creştere a ei în afecţiunile inflamatorii ale căilor biliare (100—300 U.K.A.) şi în ciroza hepatică (peste 300 U.K.A.). Prezenţa enzimelor din mucoasa intestinală fac însă îndoielnice rezultatele obţinute prin aceste examene. Este posibil ca analiza izoenzimelor sucului duodenal să ofere un mijloc util de diagnostic clinic.

Pentru metodele de determinare a enzimelor şi alte date referitoare la diagnosticul funcţional şi diferenţial al afecţiunilor hepatice vezi diagnosticul funcţional al bolilor ficatului (vezi p. 320).

Valoarea pH-ului în sucul duodenal oscilează în limite largi, între 7,0—8,0. Privitoare la metodele de determinare şi la literatură vezi *Wolf* (56), *Hölzer, Binzus* şi *Ritter* (18).

Modificările viscozităţii sucului duodenal în afecţiunile căilor biliare şi ale ficatului sînt încă insuficient studiate, în aşa fel încît acest examen rămîne în urma rezultatelor obţinute prin metodele de diagnostic practicate de rutină. Pentru metode vezi *Ritter* (44).

În orice caz, tubajul duodenal, efectuat în scop diagnostic, nu poate fi privit ca o metodă lipsită de interes. Acela care cunoaşte posibilităţile şi limitele acestei metode nu va renunţa la ea, deoarece diagnosticul afecţiunilor căilor biliare necesită elemente variate, în vederea realizării unui tablou clar. Dacă însă această metodă de diagnostic este încredinţată unui personal auxiliar neexperimentat şi lipsit de interes, rezultatele se minimalizează, deoarece efectuarea tubajului şi aprecierea datelor obţinute cu ajutorul lui presupun răbdare şi experienţă.

Colecistografia. Colangiografia

Tulburările morfologice (calculi, malformaţii) şi funcţionale ale căilor biliare pot fi puse în evidenţă prin examene radiologice cu substanţă de contrast. Amănuntele privitoare la diagnosticul radiologic nu vor fi însă tratate în prezenta lucrare.

La această problemă şi-au adus contribuţia *Prévôt* şi *Lassrich* (36) de la Institutul de Radiologie al Universităţii din Hamburg şi *Oeser* şi *Taenzer* (31) de la vechiul nostru loc de muncă din Institutul de Radiologie din Berlin. O prezentare amănunţită a colangiografiei intravenoase poate fi găsită în lucrarea lui *Hornykiewitsch* (20) ; o lucrare privitoare la diagnosticul diferenţial radiologic al organelor abdominale a fost publicată de *Teschendorf* (49).

Noi începem explorarea funcţională, în scop diagnostic, a veziculei biliare utilizînd metoda de *administrare orală a substanţei de contrast* (6 tablete de Biloptin, în seara care precede examenul, sau cîte 3—6 tablete două zile consecutive înaintea examenului). De obicei, prin metoda fracţionată (47), se obţine o imagine mai intensă.

Este recomandabil ca, în seara precedentă examenului, pacientul să consume o masă bogată în proteine şi hidrocarbonate, deoarece prin aceasta se obţine un contrast mai puternic. În acest scop, unii autori combină *administrarea intravenoasă de biligrafin* cu o injecţie de dextroză. O contraindicaţie importantă a colecistografiei intravenoase o constituie decelarea, prin anamneză, a unor manifestări alergice (testare prealabilă cu substanţă de contrast!) şi prezenţa unei afecţiuni hepatice cu tendinţă la decompensare.

În colecistografia perorală, factorii principali care pot influenţa intensitatea contrastului, sînt următorii : tulburare de resorbţie intestinală, tranzit intestinal accelerat, eliminare renală accelerată, încetinire de cauză hepatică a excreţiei biliare, scădere a capacităţii de concentrare a veziculei biliare, administrarea incorectă a substanţei de contrast. În consecinţă, se recomandă administrarea substanţei de contrast pe cale intravenoasă, după testare prealabilă, în următoarele cazuri : enterită, după operaţia Billroth II, diaree sau suspiciune de resorbţie insuficientă şi colecistograme orale cu contrast slab sau negative. În caz de icter (bilirubinemia peste 2 mg$^0/_0$) şi în leziuni hepatice pronunţate, imaginea prin substanţă de contrast nu se produce adesea, nici după administrarea intravenoasă şi nici după cea perorală.

În general, se consideră că eliminarea substanţei de contrast în sine nu constituie un test pentru determinarea funcţiei hepatice de excreţie biliară. Unele procese situate la nivelul căilor biliare pot influenţa umplerea acestora : creşterea presiunii sau trecerea prea rapidă în intestinul subţire. În cazul cînd presiunea de închidere a papilei Vater depăşeşte cu puţin pe cea a veziculei biliare, bila hepatică cu substanţă de contrast pătrunde bine în vezicula biliară, unde se concentrează. Dacă, dimpotrivă, tonusul veziculei biliare depăşeşte pe cel al papilei, bila hepatică cu substanţă de contrast pătrunde insuficient concentrată în duoden. Concentraţia optimă se produce la aproximativ 12—14 ore după administrarea orală sau la aproximativ 2 ore după injecţia intravenoasă. Asupra importanţei intensităţii imaginii în diagnosticul funcţional s-a insistat de la început.

Pentru aprecierea exactă a stării funcţionale privind tonusul veziculei biliare, coledocului şi papilei Vater sînt necesare radiografii în serie. Ca elemente de apreciere se folosesc gradul şi viteza de golire a veziculei. Pe lîngă acestea, determinarea volumului veziculei biliare prin măsurarea diametrelor pe imagini radiologice efectuate în diferite incidenţe uşurează interpretarea, în timp ce imaginile stereoscopice permit o apreciere spaţială a veziculei biliare.

Funcţia veziculei biliare este cercetată prin instilarea intraduodenală de apă la temperatura corpului, gălbenuş de ou, ulei de măsline, sorbitol sau prin injectarea intravenoasă de hipofizină, respectiv colecistokinină (vezi p. 273). În cazul unei bune funcţionări, umbra veziculară se micşorează evident, intensificîndu-se adesea în acelaşi timp. În mod normal, diametrul coledocului nu rămîne mai mare de 0,8 cm şi se subţiază către regiunea papilară sub formă de pană sau de pîlnie. Absenţa imaginii papilei Vater la trecerea substanţei de contrast pledează în favoarea unei treceri libere, nestînjenită, la nivelul sfincterului. Imagini mai precise ale regiunii papilare se obţin adesea prin colangiografie intravenoasă combinată cu radiografie ţintită, cînd intensificarea imaginii uşurează interpretarea.

O imagine de intensitate slabă a veziculei biliare sau a căilor biliare orientează diagnosticul către o tulburare în funcţia de excreţie a ficatului, o insuficienţă a capacităţii de concentrare a veziculei biliare, o eliminare prea rapidă în duoden sau o creştere a presiunii în căile biliare. În spatele acestor tulburări, corespunzătoare unor imagini radiologice cu slabă concentrare a substanţei de contrast, se pot ascunde diferite afecţiuni : hipotonie sau hipertonie a sfincterului Oddi, hipertonie a sfincterului canalului cistic Lütke, tulburări mecanice de eliminare la nivelul strangulărilor naturale (calculi, neoplazii, atrofii cicatriceale sau stenoze congenitale), colecistită, colangită, afecţiuni hepatice parenchimatoase. În afecțiunile hepatice, deși imaginea radiologică este de intensitate slabă, este de presupus că există o contracție eficientă a veziculei biliare. Chiar în mod normal, canalele hepatice și canalul coledoc nu pot fi recunoscute cu ușurință ; în tulburările mecanice lipsește imaginea veziculei biliare *(colecistogramă negativă)*, care apare foarte slab în caz de excludere funcțională a veziculei din sistemul biliar (de exemplu : obstrucție prin calculi, strictură, tumoare, colecistită acută și cronică, fistulă internă, tulburare de resorbție a substanței de contrast administrată pe cale orală). O colecistografie repetat negativă trebuie asociată practic cu prezența de calculi (cel mai frecvent calculi pe canalul cistic). O colecistogramă negativă cu intermitență poate surveni în cursul sau după o hepatită, eventual în cursul unei pancreatite. Fosfataza alcalină crescută peste 8—10 mMol/U., bilirubinemia serică crescută peste 3 mg% sau retenția de BSP peste 20% (la 45 de minute) nu constituie prin ele înșile date utile reprezentative pentru activitatea veziculei biliare.

Diagnosticul de *diskinezie a căilor biliare* trebuie pus cu multă prudență (vezi și p. 277). Absența contracției sau contracția incompletă la o veziculă biliară mare, leneșă, moderat umplută cu substanță de contrast după hipofizină, colecistokinină sau Doryl, presupune o tulburare de reglare hipotonă ; acest aspect poate apărea în hepatită sau în stările posthepatitice, precum și în afecțiuni pancreatice. În contrast cu aceasta, vezicula biliară hipertonă apare mică, de formă sferică, bine umplută cu substanță de contrast ; ea se destinde rapid după administrarea a 1/4 mg de atropină intramuscular sau de nitroglicerină. Acest răspuns la medicamentele cu acțiune puternic vagotonă, respectiv vagolitică, în cazurile care anterior nu reacționaseră la colecistokinetice, este caracteristic pentru vezicula biliară hipertonă ; totuși, aceasta poate fi considerată ca o boală de sine stătătoare numai în cazul cînd au fost eliminate cu siguranță bolile organice ale căilor extrahepatice și ale organelor de vecinătate, deoarece tonusul veziculei biliare, ca și al papilei, este cuplat cu întregul sistem vegetativ funcțional al tractului intestinal (reacție spastică sau atonă, spre exemplu în ulcer gastric sau duodenal, în colon iritabil, în constipație).

Dilatarea canalului coledoc trezește totdeauna suspiciunea unei tulburări de eliminare periferică de cauză organică, simpla tulburare de tonus putînd fi incriminată în acest caz numai cu foarte multă greutate.

Spre deosebire de stenozele papilare determinate de leziuni directe organice (de exemplu : papilita, adenomiomatoza, neoplasmul), stenozele funcționale retrocedează după administrarea de spasmolitice, putînd fi diagnosticate astfel, prin folosirea acestei metode, în caz de dubiu. O îngustare a lumenului coledocian, nu are nici o valoare din punct de vedere al diagnosticului funcțional.

Modificări limitate de calibru pot fi determinate prin adenopatii inflamatorii sau tumorale ale ganglionilor hilului hepatic. Nu se știe încă dacă în aceste cazuri limfografia cu substanțe colorante sau cu izotopi poate duce la precizarea diagnosticului.

Absența unei imagini a coledocului pe colecistogramă nu trebuie considerată neapărat drept un fenomen patologic. Unii autori consideră acest lucru drept expresia unei atonii sfincteriene, apariția imaginii fiind împiedicată prin evacuarea prea rapidă a substanței de contrast. În acest caz, provocarea unui spasm papilar de scurtă durată, prin administrarea de morfină (0,01 g i.v.), duce în mod obișnuit, la apariția unei imagini mai bune. Fistulele interne cu comunicare largă intestinală, se umplu, din această cauză, aproape numai retrograd, în timp ce substanța de contrast administrată peroral trece prin duoden. Pe de altă parte, o stază biliară în coledoc duce la inhibarea secreției biliare, situație în care, de asemenea, imaginea coledocului nu apare. În cazurile suspecte de o tulburare de eliminare la nivelul papilei este necesar să se efectueze tomografia căilor biliare. Procesele papilare înlocuitoare de spațiu (tumori) pot fi eventual puse în evidență sub forma unei potcoave a unui segment de intestin umplut în prealabil, prin intermediul unei sonde cu dublu curent cu o substanță de contrast fluidă, după care este umflat cu aer.

Scintigrafia veziculei biliare nu a găsit, pînă în prezent, o utilizare largă în diagnosticul funcțional al căilor biliare. La aproximativ 60—90 de minute după administrarea intravenoasă de ^{131}I-roșu Bengal, substanța marcată se concentrează în regiunea veziculei biliare (31 a, 47 a). Lipsa apariției radioactivității are aceeași semnificație ca și în colecistografia intravenoasă și în tubajul duodenal.

Colecistocolangiografia directă prin laparoscopie, chiar combinată cu manometria, nu are pînă în prezent o largă răspîndire cu toate că prin ea se pot obține imagini clare în cazurile de procese obstructive sau de compresiuni ale coledocului distal și ale regiunii papilare (calculi, stenoze benigne și maligne ale căilor biliare sau ale pancreasului). Totuși, pot să apară spasme ale căilor biliare extrahepatice prin administrarea bruscă sau la o temperatură neadecvată a substanței de contrast. Este necesar să se obțină rezultate identice la mai multe radiografii efectuate în momente diferite. Vizualizarea căilor biliare introducînd substanța direct prin puncție în vezicula biliară în timpul laparoscopiei, impune în continuare efectuarea unei laparotomii, deoarece chiar în cazul în care întregul conținut vezicular este aspirat, trebuie contat pe apariția unei peritonite biliare, în special în cazul unui icter prin stază. Ca urmare, această metodă își găsește indicația numai pentru stabilirea unui diagnostic preoperator, nu însă și a unui diagnostic funcțional. *Royer* (76) a preconizat *coledocografia percutană transhepatică* (sub narcoză prin intubație), prin care se introduce în ficat o canulă de puncție subțire, respectiv un cateter, pînă la adîncimea la care se scurge bilă (aproximativ 12 cm). Metoda permite realizarea unor imagini mulțumitoare ale căilor biliare. Deoarece însă nici acest procedeu nu este lipsit de riscuri (peritonită biliară, hemoragie ; proporția de complicații de aproximativ $5^0/_0$), el nu s-a încetățenit în Germania ca o metodă de rutină, fiind folosit în special ca o metodă de cercetare directă în cursul intervențiilor chirurgicale. În aceste cazuri însă, *colangiografia directă intraoperatorie* este lipsită de riscuri și dă rezultate foarte bune.

Așa-numita *umplere tardivă a veziculei biliare* se întîlnește, în grade diferite, uneori și după 60 de ore după colecistografie. *Lotz* (28) a descris această manifestare pe un lot de 75 de persoane sănătoase, ea fiind prezentă în $72{,}2^0/_0$ din cazuri. *Berg* (1) și *Götze* (11) consideră că este vorba de o distonie. Cercetări mai noi cu radioizotopi par să demonstreze că fenomenul are drept cauză, în marea majoritate a cazurilor, o retroresorbţie (circuitul enterohepatic) a substanţei de contrast.

Cu ajutorul *endoscopiei căilor biliare* preconizată de *Wildegans* (54, 55) se pot efectua adesea studii funcţionale preoperatorii utile. Procedeul este folositor pentru evidenţierea calculilor şi a proceselor papilare organice. Deoarece diagnosticul medicului internist nu urmăreşte în sine decît precizarea situaţiei preoperatorii, este inutil să se descrie aici în amănunt această metodă. Acelaşi lucru este valabil şi pentru colangiomanometria directă.

Umplerea retrogardă a căilor biliare, în cursul trecerii prin duoden a substanţei de contrast, pledează, cu multă probabilitate, în favoarea unei fistule interne şi, numai rareori, în favoarea unei deficienţe de închidere a coledocului terminal, respectiv a papilei de închidere, care în mod normal este bine asigurată (stenoză papilară cu lumen rigid, atonie, malformaţie). În aceste cazuri, este necesară şi eliminarea unor afecţiuni ale organelor supraiacente, cum ar fi colangita, colecistita, afecţiunile hepatice şi pancreatice (19, 35, 40).

Cînd există o resorbţie bună a substanţei de contrast administrată peroral, un *clearence* renal normal, o excreţie hepatică normală şi un canal cistic permeabil, se poate trage o concluzie certă asupra *funcţiei de concentrare,* dacă evacuarea veziculei biliare intens opacifiată prin papilă în intestin nu se produce prea rapid. În condiţii identice, colecistograma efectuată în serie permite o apreciere, care cîştigă încă în valoare printr-o analiză a absorbţiei razelor Roentgen. Dimpotrivă, repartizarea în vezicula biliară a substanţei de contrast nu poate da indicaţii asupra concentrării şi vîscozităţii bilei.

Bibliografie

1. *Berg, H.:* Über Dyskinesin der Gallenwege. Med. Klin. 54 (1959), 705.
2. *Chiang, H., F. Renger, H. Heine, H. Schmidt:* Vergleichende quantitativ cytologische Untersuchungen des Duodenalsaftes. Gastroenterologia 99 (1963), 343.
3. *Clausen, J., I. Kruse, H. Dam:* Traction and characterisation of proteins and lipids in bile. Scand. J. clin. Lab. Invest. 17 (1965), 325.
4. *Demling L.:* Bakteriologie und Zytologie bei Gallenwegserkrankungen. Dtsch. med. J. 6 (1955), 353.
5. *Dessi, P., R. Pellegrini:* Über eleketrophoretische Analyse der Galle. Klin. Wschr. 35 (1957), 34.
6. *Dietrich, K., W .Stumpf:* Die Proteine der Galle bei Cholelithiasis. Klin. Wschr. 34 (1956), 373.
7. *Födisch, H., G. Marzolli:* Morphische Untersuchungen über die „Papillitis stenosans cholangica". Münch. med. Wschr. 104, (1962), 2 501.
8. *Frič, P., K. Herfort, J. Zeman:* The chromodiagnostic biliary intubation with the use of mehtylene blue. Gastroenterologia 93 (1960), 210.
9. *v. Friedrich, L.:* Der Wert und die Bedeutung der Duodenalsonde in der Gallensteindiagnostik. Arch. Verdau.-Kr. 54 (1933), 161.
10. *Garbsch, H.:* Fortschritte und Grenzen der oralen Cholezystangiographie. Wien. Z. inn. Med. 43 (1962), 93.
11. *Götze, H.:* Zur Frage der Gallenblasendyskinesie. Med. Klin. 55 (1960), 2 057.
12. *Grill, W., H. Pichlmaier, V. Neff, K. Stublfauth:* Beitrag zur Motilität der Gallenwege. Münch. med. Wschr. 105 (1963) 103.

13. *Gütbert. H. :* Gallenwage und Gallenblase. In : Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, ed. a 12-a, vol. II/2, sub red. Kaufmann, E., M. Staemmler. de Gruyter, Berlin 1958.

14. *Henning, N., H. Kinzlmeier, L. Demling. :* Über die elektrophoretisch darstellbaren Proteine normaler und pathologischer Magensäfte. Münch. med. Wschr. 95 (1953), 423.

15. *Henning, N., S. Witte :* Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnotik. Thieme, Stuttgart 1957.

16. *Hess, W. :* Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Thieme, Stuttgart 1961.

17. *Hitzenberger. G. :* Die choleret. Wirksamkeit des (3-Chlorpyridazinyil-(6) thioessigsäure-diäthylamids beim Menschen. Arzneimittel-Forsch. 14 (1964), 279.

18. *Hölzer, K., C. Binzus, U. Ritter :* Fehlerquellen bei der intragstralen pH-Metrie mit Radiosonden. Z. ges. exp. Med. 139 (1965), 589.

19. *Holle, G. :* Die Bauprinzipien der Vaterschen Papille und ihre funktionelle Bedeutung unter normalen und krankhaften Bedingungen. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 648.

20. *Hornykiewytsch. Tb. :* Intravenöse Cholangiographie. Thieme, Stuttgart 1956.

21. *Jedlowsky, A., J. Kellen, K. Belaj :* Zur Bestimmung der Transaminase in der Galle. Z. ges. inn. Med. 15 (1960), 884.

22. *Jubász, B., M. Gertner, B. Szegedi :* Untersuchung über den feineren Mechanismus des Oddi-Sphinkters. Z. ges. inn. Med. 17 (1962), 1 050.

23. *Kalk, H. :* Probleme und Ergebnisse der Gallenwegsdiagnostik. Z. klin. Med. 109 (1929), 118.

24. *Knedel. M., K. Neikes :* Untersuchungen über freie Aminosäuren und Amine in der Galle. Klin. Wschr. 34 (1956), 1 005.

25. *Lodenkämper, H. :* Über die Bakteriologie der Gallenwege. Verh. dtsch. Ges. Verdau. — u. Stoffwechselkr. 17 (1954), 250.

26. *Lorentz, K. :* Aktivitätsbestimmung von Transaminasen im Duodenalinhalt. Acta hepato-splenol. 9 (1962), 403.

27. *Lorentz, K. :* Untersuchung von Enzymaktivitäten in der Blasengalle. Klin. Wschr. 41 (1963), 18.

28. *Lotz, K. :* Der diagnostische Wert der Spätfüllung der Gallenblase. Med. Klin. 58 (1963), 1 064.

29. *Müller-Vieland, K. :* Die Abgabe von Leucinaminopeptidase aus der Duodenalschleimhaut unter dem Einfluss von Sekretions- und Entzündungsreizen beim Hund. Z. ges. exp. Med. 137 (1963), 177.

30. *Müller-Wieland, K., K. Becker :* Die Leucinaminopeptidase-Aktivität im Duodenalsaft. Dtsch. Arch. klin. Med. 208 (1962), 193.

31. *Oeser, H., V. Taenzer :* Die Gallenblase. Med. Mitt. (Schering-Werke) 24 (1963), 2.

31. a. *v. Oldersbusen, H. :* Zur Isotopen-Diagnostik der Leber. Gastroenterologia 95 (1961), Suppl. 361.

32. *Parr, F., K. Rudnai :* Die Bedeutung der Röntgenuntersuchung und des klinischen Befundes für die Diagnose und Differential-diagnose der Gallenblasendyskinesie. Mat. med. Nordmark 16 (1964), 216.

33. *Pesola, R. :* Electrophoretic behavior of human bile. X. Scand. Physiol. Congr., Osol 1960.

34. *Presser, W. :* Diagnostische Probleme der bakteriellen Cholecystitis. Ther. d. Monats (Boehringer, Mannheim) 5 (1961), 151.

35. *Prévôt, R. :* Uber innere Gallenwegfisteln. Röntgenpraxis 5 (1933), 177.

36. *Prévôt, R., M. A. Lassrich :* Röntgendiagnostik des Magen-Darmkanals. Thieme, Stuttgart, 1959.

37. *Ritter, U. :* Zur Zytologie des Dünndarms. Medizinische 1957, 1 565.

38. *Ritter, U. :* Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Testung der Choleretica. Ärztl. Wschr. 14 (1959), 288.

Ficatul

de U. RITTER, Lübeck

Deşi ficatul, ca organ principal al metabolismului, intervine în numeroase procese anabolice şi catabolice, în majoritatea cazurilor, datorită amplei lui rezerve funcţionale normale, perturbările metabolice nu devin evidente decît atunci cînd leziunile hepatice sînt atît de avansate, încît tabloul clinic manifest face aproape inutilă obiectivarea lor cu ajutorul examenelor complementare. Prin urmare, numeroasele aşa-zise probe funcţionale hepatice îşi găsesc un domiciliu de aplicare în recunoaşterea unor suferinţe latente, în diagnosticul diferenţial şi în aprecierea evoluţiei. Numărul mare al metodelor de explorare oglindeşte de cele mai multe ori doar gradul lor redus de specificitate. Numai testele care explorează nemijlocit secreţia şi excreţia sau anumite funcţii metabolice proprii, sînt specifice pentru ficat. În acest domeniu progresele realizate în ultimul deceniu de cercetările biochimice şi clinice au marcat cîţiva paşi înainte sau au deschis căi noi. Cu toate acestea, şi astăzi, ca şi înainte, medicul trebuie să evite tendinţa de a formula concluzii diagnostice ample, pe baza unei singure probe de laborator, deoarece, adeseori, numai un „mozaic“ de rezultate al mai multor probe diferite poate furniza elementele necesare unei sentinţe. Alegerea probelor pentru explorarea funcţională a ficatului variază în funcţie de concepţia personală a fiecărui cercetător şi de nivelul ştiinţific al cercetării. Astăzi, de exemplu, se tinde în mod evident la înlocuirea testelor de labilitate serică prin analiza diferenţiată a proteinelor ; în afară de aceasta, se utilizează tot mai mult biopsia, determinarea activităţii enzimatice a serului şi a ţesuturilor, ca şi cromodiagnosticul.

Corespunzător concepţiei iniţiale a lui *Küchmeister*, vor fi expuse mai jos metodele de explorare aplicate în mod curent în clinică şi recomandate de literatură, însoţite de cîteva indicaţii asupra utilităţii lor diagnostice. Cele mai adecvate metode, respectiv teste de laborator pentru diagnosticul funcţional sînt următoarele :

— determinarea pigmenţilor biliari în ser, în urină (şi în sucul duodenal) ;

— determinarea activităţii enzimatice din ser (în special a TGP, TGO, FA, LDH) ;

— electroforeza proteinelor serice (pentru orientare poate fi înlocuită cu testele de labilitate serică) ;
— testul cu bromsulfaleină ;
— biopsia ;
— laparoscopia.

Fiecare din aceste metode de explorare poate trece pe primul plan, în funcție de problemele care trebuie soluționate, examenul fiind apoi completat cu probe suplimentare, pentru a realiza astfel o analiză cuprinzătoare a tabloului patologic.

Metabolismul pigmenților biliari

După o supraviețuire medie de 100—120 de zile, eritrocitele sînt distruse în splină, în ficat și în măduva osoasă, unde hemoglobina eliberată este captată de către sistemul reticuloendotelial și transformată în bilirubină trecînd prin biliverdinglobină (verdohemocromogen) și biliverdină. Mioglobina participă doar în mică măsură la acest proces de producție a bilirubinei. Ulterior, în metabolismul acestui pigment, legat de albumine și care dă reacția indirectă, intervine conjugarea cu acidul glicuronic, proces datorită căruia bilirubina devine hidrosolubilă și, ca urmare, capabilă să treacă în bilă și să traverseze rinichii (bilirubină care dă reacția directă, respectiv bilirubină hepatică). Transformarea în bilirubindiglicuronid este efectuată de către glicuroniltransferază. O mică parte a bilirubinei este conjugată cu glicocol sau cu sulfat. Glicuroniltransferaza necesară acestui proces, care se desfășoară în microzomii hepatocitelor, este furnizată de către acidul uridindifosfatglicuronic. Cantitatea de bilirubină eliminată zilnic în bilă se apreciază la aproximativ 300—800 mg. În intestin, glicuronidul este scindat din nou în bilirubină sub acțiunea glicuronidazei, iar bilirubina este transformată în mezobilirubină, urobilinogen, stercobilinogen și în mezobilileucani, proces în care intervine și flora intestinală. Prin oxidare, se formează urobilina și bilifuscina ca și stercobilina, aceasta din urmă fiind eliminată aproape complet în scaun și, doar într-o foarte mică proporție, în urină. Cu ajutorul bilirubinei marcate cu ^{14}C sau ^{15}N s-a putut demonstra experimental, pe animal, circuitul enterohepatic al bilirubinei de proveniență exogenă.

Prezentări mai aprofundate ale metabolismului pigmenților biliari se găsesc în lucrările lui *With* (202), *Stich* (175), *Baumgärtel* (7), *Beckmann* (11), *și Popper* (137).

Pentru recunoașterea leziunilor parenchimului hepatic sau a tulburărilor de permeabilitate a căilor biliare, *cercetarea pigmenților biliari* în sînge, în urină și în scaun și-a păstrat importanța, fără să poată permite însă afirmații cantitative sau calitative exacte asupra bolii.

Dintre examenele de rutină face parte *determinarea urobilinogenului* în urină, care, ca și determinarea *stercobilinogenului*, se efectuează cu ajutorul unei reacții comune de grup (reacția aldehidică a lui Ehrlich).

Metoda ; în 5 ml de urină proaspătă se introduc 3—5 picături de reactiv Ehrlich (2,0 p-dimetilaminobenzaldehidă în 100,0 ml HCl 25%) și, dacă nu apare o colorație roșie, se încălzește la becul Bunsen. Deoarece, din cauza culorii ei proprii, urina care conține o cantitate importantă de bilirubină poate face dificilă aprecierea rezultatului, se recomandă o prealabilă precipitare cu soluţie de clorură de calciu, în acelaşi fel ca la determinarea urobilinei.

Interpretare: urobilinogen în cantitate normală: coloraţia roşie apare numai la încălzire; urobilinogen crescut: coloraţia roşie apare chiar la rece, respectiv la temperatura camerei; urobilinogen absent: coloraţia roşie nu apare nici la încălzire. O reacţie aldehidică spre verde la încălzirea urinii cu reactiv Ehrlich poate să fie consecinţa prezenţei unor derivaţi indolici care, la cald, se descompun şi eliberează indolul. De asemenea, acidul clorhidric din compoziţia reactivului poate determina o reacţie de culoare verde cu ureea sau cu unele grupări amino (de exemplu, ale sulfonamidelor).

O reacţie pozitivă pentru urobilinogen poate apărea în cazul unei hemolize accentuate, cu excreţie crescută de bilirubină în duoden, deoarece ficatul nu poate capta urobilinogenul oferit în cantitate mare de circuitul enterohepatic. Hiperurobilinogenuria poate apărea, pe de o parte, în caz de aport crescut de urobilinogen către un ficat funcţional normal, iar, pe de altă parte, în caz de aport normal sau chiar diminuat de urobilinogen venit pe calea enterohepatică, dar în prezenţa unor leziuni ale parenchimului hepatic. Atît în colestaza intrahepatică completă, cît şi în obstrucţiile biliare extrahepatice, reacţia pentru decelarea urobilinogenului rămîne negativă, chiar şi la încălzirea probei de urină, din cauza cantităţilor subliminare de urobilinogen sau a absenţei lui complete. Urobilinogenuria impune o atenţie deosebită atunci cînd o reacţie normală devine pozitivă după un efort fizic (vezi şi p. 345).

Urobilina şi ***stercobilina*** sînt puse în evidenţă cu ajutorul reacţiei Schlesinger.

Metoda: o probă de urină se amestecă cu un volum egal de reactiv Schlesinger (acetat de zinc 10 g, dizolvat în 100,0 ml alcool 96%), care se agită bine înainte de întrebuinţare; amestecul se filtrează. Dacă în urină există urobilină, lichidul filtrat prezintă o fluorescenţă galben-verzuie (eprubeta este iluminată lateral pe un fond negru). Cu probele de urină care conţin bilirubină, reacţia de mai sus se efectuează numai după ce, în prealabil, urina a fost tratată cu clorură de calciu 10% şi cu amoniac 10% (la 20 ml de urină se adaugă cîte 2 ml din soluţiile menţionate), apoi filtrată şi acidifiată cu acid acetic.

Interpretare: o eliminare urinară crescută de urobilinogen, respectiv de urobilină, apare, în principal, în următoarele afecţiuni hepatice: hepatice, ciroză, leziuni hepatice toxice şi infecţioase. Uneori, reacţia este pozitivă şi în următoarele boli: carcinom hepatic, metastaze hepatice, steatoză hepatică, abces hepatic, sarcoidoză hepatică ş.a. În leziunile parenchimului hepatic, perturbările metabolismului pigmenţilor biliari sînt determinate de extinderea şi de severitatea procesului. Reacţia pentru evidenţierea urobilinogenului, respectiv a urobilinei în urină, poate fi negativă în colestaza intrahepatică marcată şi în obstrucţia căilor biliare periferice. Între afecţiunile extrahepatice, care pot determina creşterea eliminării urinare de urobilinogen şi urobilină, trebuie menționate anemiile hemolitice și staza cardiacă. De asemenea indolul, indicanul, scatolul, unele medicamente (de exemplu, pirazolon, PAS), ca și alimentația bogată în clorofilă, pot determina același lucru, și deci pot pozitiva această reacție. Metodele cantitative de determinare a urobilinogenului și a urobilinei nu au dobîndit o utilizare prea mare.

Atît urobilinogenul cît și stercobilinogenul pozitivează reacția aldehidică a lui Ehrlich, dar numai urobilinogenul poate fi transformat în pentdiopent. Din această cauză, în cazul cînd reacția aldehidică în urină apare pozitivă la rece, ea indică fie prezența urobilinogenuriei, dacă reacția pentru pentdiopent este pozitivă, fie prezența stercobilinogenuriei, dacă reacția pentru pentdiopent este negativă.

Metoda: se amestecă 10 ml urină cu 2 ml de hidroxid de potasiu 15%, se fierbe și se filtrează. După adăugarea unui vîrf de cuțit de hiposulfit de sodiu ($Na_2S_2O_4$) și după ce se fierbe de cîteva ori, apare o colorație roșie, dacă în urină există pentdiopent. *Hinsberg* și *Lang* (74), recomandă ca urina să fie întîi oxidată cu perhidrol 3% și apoi amestecată cu $Na_2S_2O_4$ și cu hidroxid de potasiu. La spectroscop apare o bandă netă de absorbție de 525 mμ.

Pentru punerea în evidență a ***bilirubinei*** în urină pot fi utilizate mai multe metode. Nu intră în discuție bilirubina cu reacție directă, care, în cantitate foarte mică (1 % din bilirubina produsă endogen), poate fi pusă în evidență și la normal, prin cromatografie pe hîrtie. Numai atunci cînd concentrația bilirubinei serice depășește 1 mg %, evidențierea ei în urină poate fi realizată și cu metode simple de rutină, cum sînt proba Gmelin, proba cu albastru de metilen sau proba Rosin:

Metoda. Se toarnă 1 ml de soluție alcoolică de iod 1% într-o eprubetă, care conține aproximativ 10 ml de urină, astfel încît să formeze un strat separat. Soluția de iod se prepară din tinctură de iod oficinală (10%), prin diluare 1 : 10 cu alcool, în așa fel încît, după diluare, soluția are culoarea coniacului. În cazul cînd în urină există bilirubină, apare un inel verde la nivelul suprafeței de contact dintre urină și soluția de iod.

Mai simplu determinarea se poate face prin testul rapid cu tablete („Ictotest"): în cazul unei reacții pozitive, apare o culoare albăstruie pînă la albăstrui-violet, prin formarea unui azocolorant.

Spuma produsă prin agitarea unei urini, care conține bilirubină, are o colorație brun-ocru.

Interpretare. Reacția este negativă, chiar și în cazul unei creșteri accentuate a bilirubinei indirecte, ca în icterul hemolitic. Cea mai netă bilirubinurie se constată în hepatite, în ciroză și în colestaza de orice origine, dar ea poate lipsi, chiar și în aceste cazuri, în cazul unei insuficiențe renale concomitente, ca urmare a blocării pasajului renal al bilirubinei. Între cauzele extrahepatice ale bilirubinuriei trebuie amintite: insuficiența cardiacă dreptă, infarctul pulmonar, hematoamele întinse, transfuziile sanguine în cantitate mare. Informații utile pentru diagnosticul funcțional poate furniza bilirubinemia intermitentă, consecutivă solicitării organismului în cursul perioadei de remisiune a unei hepatite.

Determinarea calitativă şi cantitativă a *urobilinogenului*, a *stercobilinogenului* şi a *bilirubinei din scaun* sînt considerate ca lipsite de valoare pentru diagnosticul funcţional, deoarece obstrucţia căilor biliare periferice cu absenţa bilei în duoden se poate recunoaşte uşor după culoarea fecalelor.

Creşterea *eliminării aminoacizilor* în urină în suferinţele hepatice grave se recunoaşte în clinică prin evidenţierea microscopică a cristalelor de *tirozină* (cristale aciculare foarte fine, cu luciu mătăsos, aşezate de cele mai multe ori în formă de snop) şi de *leucină* (cristale sferice cu striaţii radiare).

În acest scop, la 20 ml de urină se adaugă o cantitate egală de alcool absolut, se filtrează, apoi se adaugă, încă o dată, o cantitate egală de alcool absolut şi cîteva picături de acid acetic glacial; totul se lasă să stea timp de 2 ore. Supernatantul se decantează apoi cu atenţie, iar sedimentul se agită, se centrifughează şi se examinează la microscop. Tirozina se dizolvă uşor prin adăugare de hidroxid de potasiu 15% sau de amoniac, dar nu este solubilă şi în eter. Fosfatul şi sulfatul de calciu, care pot forma cristale asemănătoare, nu se dizolvă în nici una din cele două soluţii alcaline. Confundarea cristalelor de leucină cu cristalele de urat de amoniu, care au o formă asemănătoare, poate fi evitată prin adăugarea de acid clorhidric diluat (12,5%), în care cristalele de leucină se dizolvă repede, iar cristalele de urat de amoniu se pot transforma în cristale de acid uric.

Evidenţierea chimică a tirozinei se face cu reacţia Millon.

Metodă. Se amestecă cantităţi egale de urină şi de reactiv Millon (1 ml de mercur se dizolvă în 9 ml de acid azotic fumans, D = 1,5, se diluează cu o cantitate egală de apă şi se filtrează după cîteva ore) şi se încălzeşte pînă la fierbere. În prezenţa grupelor oxifenil (tirozină) se formează un precipitat, care, la încălzire, devine roşu. Deoarece proteinele dau, de asemenea, o reacţie pozitivă cu reactivul Millon, proba de urină nu trebuie să conţină proteine, respectiv urina trebuie să fie în prealabil dezalbuminată. Barbituricele şi salicilaţii formează un precipitat galben, care, în prezenţa acidului azotic în exces, capătă o culoare roşie.

Interpretare. Deşi, în general, prezenţa în urină a leucinei, respectiv a tirozinei indică existenţa unor leziuni parenchimatoase hepatice grave (necroză întinsă) cu etiologie variată, totuşi, uneori, reacţia poate fi pozitivă şi în cazuri mai puţin severe de icter. Pozitivarea probei Millon în cursul evoluţiei bolii are o semnificaţie prognostică defavorabilă.

Indicanul, un produs rezultat din catabolismul triptofanului, poate fi pus în evidenţă prin hidroliză acidă şi oxidat cu apă oxigenată, ceea ce duce la apariţia unei culori albastru-indigo.

Metodă: Se amestecă 10 ml de urină cu 10 ml de acid clorhidric 25%, apoi se toarnă deasupra 3 ml de apă oxigenată 3% (reactivul *Obermeyer* pentru indican „Merck"). Înclinînd cu atenţie eprubeta într-o parte şi în alta, cele două straturi de lichid se amestecă într-o zonă de 2—3 ml; prezenţa indicanului determină apariţia unei coloraţii albastre. Pentru interpretarea rezultatului sînt valabile aceleaşi criterii ca în cazul punerii în evidenţă a leucinei şi a tirozinei.

Bineînţeles că în leziunile hepatice severe, în urma distrugerilor tisulare întinse şi a perturbărilor în metabolismul proteic, pot fi puşi în evidență, de exemplu prin cromatografie și alți aminoacizi, ca *glutamina, metionina, cistina, glicina, triptofanul*. Totuși, în prezent, punerea în evidență a acestor aminoacizi nu furnizează date hotărîtoare în diagnosticul funcțional al ficatului (vezi p. 301).

Cînd reacția Ehrlich pentru urobilinogen apare foarte intens pozitivă, trebuie să se cerceteze prezența porfobilinogenului. La individul sănătos se elimină, prin urină, în mod normal, o cantitate mică de porfirină (20—100 μg/zi ; după *Popper* pînă la 280 μg). O cantitate mai mare se constată în intoxicații (sulfonal, plumb), în cazul unor distrugeri importante de eritrocite în lumenul intestinal și intravascular, ca și în cazul unor leziuni hepatice difuze, în urma perturbării formării hemoglobinei și a inhibării sintezei fermenților oxidativi conținînd hem. Diagnosticul clinic și chimic se bazează pe punerea în evidență a produșilor intermediari, coproporfirina I și coproporfirina III, care sînt eliminați atît prin urină cît și prin bilă. În timp ce coproporfirina I se elimină în cantitate mai mare, în special în leziuni hepatocelulare, coproporfirina III apare în alcoolism și în saturnism. Urina acestor bolnavi atrage atenția prin culoarea ei roșie, ca vinul de Burgundia, care devine treptat din ce în ce mai închisă.

Pentru punerea în evidență a porfirinelor s-au dovedit utile următoarele metode simple, de orientare : expunerea la lumină și aer a urinii bănuită că ar conține porfirine (reacție aldehidică intens pozitivă la rece), determină colorarea urinii în roșu-brun închis în cazul în care aceasta conține porfirină. Chiar în cazul probei aldehidice inverse (pentru evidențierea porfobilinogenului : 2 ml de reactiv Ehrlich + 2 picături de urină), acest viraj intens al culorii este frapant, în timp ce la proba Heller (5 ml de urină cu 2,5 ml de KOH 20%, se fierbe 30 de secunde și se lasă să stea 10 minute), în prezența porfirinelor se depune un precipitat de culoare roșie. După *Fischer*, punerea în evidență a porfirinelor (protoporfirină, coproporfirină) se face astfel : la 100 ml de urină se adaugă 2 ml acid acetic glacial, se agită cu o cantitate egală de eter, iar extractul eteric se agită cu o cantitate egală de eter, iar extractul eteric se amestecă cu apă distilată și apoi cu HCl 10% și se agită. Se formează un extract de culoare roșie, care, în lumină ultravioletă, prezintă o fluorescență roșie, iar la spectroscop prezintă benzi caracteristice (535 mμ și 575 mμ). *Brugsch* (20), recomandă procedeul următor : se amestecă bine, de cîteva ori, 10 ml de urină cu 2 ml de acid acetic glacial și 20 ml de eter. Eterul se decantează și se agită în 5 ml de acid clorhidric 5%. După separarea eterului, soluția de acid clorhidric prezintă, în prezența porfirinelor, în lumină ultravioletă, o fluorescență roșie netă.

Pentru punerea în evidență a porfirinelor insolubile în eter (uroporfirină), urina extrasă cu eter (faza apoasă) se amestecă cu puțin acetat de plumb, se agită puternic, se filtrează, iar reziduul se extrage prin spălare cu HCl 25%, atît timp cît mai prezintă fluorescență roșie. În prezența uroporfirinei, extractele de acid clorhidric prezintă o fluorescență roșie.

Prezența porfirinelor insolubile în eter nu trebuie interpretată întotdeauna ca patologică ; prezența porfirinelor solubile în eter pledează însă întotdeauna pentru un proces patologic.

Interpretare. Pozitivitatea testului indică prezența porfirinuriei hepatice. În cirozele hepatice avansate, se constată relativ frecvent [după *Schoen* și *Südhof* (168) în 94% din cazuri] prezența coproporfirinei

(I). De asemenea, în hepatita infecţioasă sau în hepatoze, conţinutul în coproporfirină creşte şi rămîne crescut, chiar atunci cînd semnele clinice, inclusiv icterul, au retrocedat. Abuzul de alcool poate determina apariţia porfirinuriei, în stadiile de vindecare sau în cazul unor leziuni hepatice latente ; în steatociroza alcoolică predomină în special coproporfirina III, care poate fi eliminată pînă la o cantitate totală de 1 000 mg/zi (20). Uneori, se constată porfobilinogenurie în melanoblastom.

Prezenţa *acizilor biliari* în sucul duodenal, în bila obţinută prin fistulă sau în scaun se constată cu ajutorul reacţiei Pettenkofer. Totuşi, această metodă, ca şi metodele cantitative de separare cromatografică pe hîrtie ale acizilor biliari nu au în prezent vreo importanţă deosebită în diagnosticul funcţional al afecţiunilor hepatice, chiar în cazurile în care sînt de aşteptat modificări ale excreţiei.

Indicaţii asupra metodelor şi surse din literatură în : Chromatographie (Merck, Darmstadt) ; Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse (80) ; *Vannini* şi colab. (187).

Creşterea concentraţiei *bilirubinei serice* totale nu reflectă direct gravitatea unei afecţiuni hepatice, dar oferă un criteriu util pentru aprecierea evoluţiei. Cel mai frecvent se utilizează metoda fotometrică simplificată a lui *Jendrassik* şi *Gróf* (84), respectiv *Cleghorn*, în care bilirubina totală este transformată de către acidul sulfanilic diazo în prezenţa unui catalizator reprezentat de cofeină, într-un azocolorant roşu. Bilirubina directă, conjugată cu acidul glicuronic, se cuplează cu acidul sulfanilic diazo şi în absenţa cofeinei. Valoarea bilirubinei indirecte (legată de albumine) rezultă din diferenţa dintre bilirubina totală şi bilirubina directă.

Metodă :

Bilirubina totală : se prepară 2 probe.

Proba principală : 1,0 ml ser + 3,5 ml soluţie de cofeină + 0,5 ml amestec diazo.

Proba-martor : 1,0 ml ser + 3,5 ml soluţie de cofeină + 0,5 ml apă distilată.

După 5 minute de aşteptare, proba principală „se citeşte“ la fotometru, într-un strat de 10 mm, cu filtrul S53, respectiv la 546 mμ, prin comparaţie cu proba-martor.

Calcul : 6,34 × extincţia — 0,05 = mg% bilirubină totală.

Bilirubina directă (conjugată) : determinarea şi calculul se fac în acelaşi fel ca în cazul bilirubinei totale, cu deosebirea că, atît în proba principală cît şi în proba martor, soluţia de cofeină se înlocuieşte cu aceeaşi cantitate dintr-o soluţie fiziologică de ClNa.

Ca probă calitativă rapidă, colorarea în roşu pînă la violet în decurs de o jumătate de minut, se apreciază ca pozitivă, iar absenţa unei reacţii de culoare, ca negativă. Stabilirea exactă a aşa-numitei valori de un minut (bilirubina directă) a rămas însă discutabilă. În serul normal se pot constata, în cazul cînd există numai cantităţi minime de bilirubină directă.

Bilirubina indirectă (neconjugată) : valoarea bilirubinei serice indirecte rezultă din diferenţa dintre bilirubina totală şi cea directă. Cînd conţine concentraţii mari de bilirubină, serul se diluează de două pînă la de 10 ori cu soluţie fiziologică de NaCl, înainte de executarea reacţiei. Calculul se face după formula : 6,34 × extincţia × diluţia — 0,05.

Dacă înainte de citirea la fotometru, soluţia are o tentă brună, în loc de a avea o coloraţie roz curată, lucru care survine în special în cazul unui ser obţinut de la bolnavi cu nefropatii, atunci se procedează în prealabil la o „citire“ cu filtrul S 42 şi numai după aceea se efectuează citirea cu filtrul S 53. Calculul se face atunci astfel : 5,62 × extincţia S 53—1,12 × (extincţia S 42—0,03) = mg% bilirubină.

În acelaşi mod, se poate proceda cu *sucul duodenal,* care, după diluţie (1 : 10) trebuie filtrat sau, mai bine, centrifugat.

În ultimul timp, spectrul metodelor de determinare a bilirubinei s-a lărgit prin introducerea unor micrometode care-şi pot găsi aplicaţie în special în pediatrie (145).

Interpretare. Valorile normale ale bilirubinei totale, determinate prin metoda lui *Jendrassik* şi *Gróf* (84), se situează între 0,5 şi 1,0 mg %. Concentraţia bilirubinei care reacţionează direct atinge valori de cel mult 0,1 pînă la 0,2 mg %. Separarea în bilirubină directă şi indirectă este semnificativă pentru diagnosticul diferenţial al unui icter hemolitic extrahepatic (icter prehepatic) sau al unei hiperbilirubinemii de scurtcircuit (şunt) (supraproducţie de bilirubină catabolică şi anabolică în măduva osoasă), deoarece în aceste cazuri fracţiunea indirectă reprezintă factorul principal al creşterii bilirubinei totale. În stadiul precoce al unor leziuni parenchimatoase hepatice, creşterea bilirubinei directe se poate produce înaintea creşterii bilirubinei totale. Chiar în faza de remisiune a unei hepatite, fracţiunea directă poate fi încă crescută, deşi bilirubina totală a revenit la normal. Diferenţierea formelor de icter post- şi intrahepatic nu se poate face prin separarea celor două fracţiuni ale bilirubinei. În aceste cazuri poate contribui la lămurirea diagnosticului proba terapeutică cu prednisolon (timp de 3—5 zile, cîte 30—50 mg/zi), deoarece, nu rareori, în icterul hepatocelular survine o netă prăbuşire a bilirubinemiei serice (> 40% din valoarea iniţială) (aşa-numitul efect de „albire prin spălare“) (tabelul XXXVI).

Metabolismul proteinelor

Testele de labilitate serică

Testele de labilitate serică au fost considerate multă vreme ca metode decisive pentru diagnosticul hepatic (aşa-numite probe funcţionale hepatice), deoarece o alterare a funcţiei hepatice se răsfrînge asupra sintezei proteice şi a catabolismului proteic, ca şi asupra dezaminării ureii. Ca urmare a dereglării echilibrului dinamic apar variaţii anormale ale fracţiunilor proteinice din plasmă. Testele de labilitate serică nu au, însă, o specificitate hepatică, deoarece modificări asemănătoare ale stării coloidale a proteinelor pot surveni şi în alte suferinţe organice acute şi cronice, de cea mai variată origine. Acest fapt a determinat pe *Wuhrmann* şi pe *Wunderly* (208) să stabilească tipuri

TABELUL XXXVI

Prezentare schematică a metabolismului bilirubinei și a tulburărilor lui (după Stich și Demling)

Proces metabolic	Localizare	Tablou morbid	Denumirea icterului	Teste
Formarea bilirubinei din hemoglobină	S.R.E.	Icter hemolitic: a) congenital b) dobîndit Hiperbilirubinemie de scurt-circuit	Icter prin supraproducție	Bilirubină (neconjugată) în ser LDH Colinesterază
Transportul intracelular al bilirubinei	Celula hepatică, lizozomi	Hiperbilirubinemie posthepatitică Icter juvenil intermitent (*Meulengracht-Gilbert*)	Icter de absorbție (icter de transport)	Test de încărcare cu bilirubină
Conjugarea bilirubinei cu acid glicuronic (Glicuronil-transferază)	Microzomi	Icterul prematurilor Icterul nou-născuților (sindromul Crigler-Najjar, sindromul Lucey-Driscoll, sindromul Tygstrup)	Icter de conjugare	Teste enzimatice Testul cu BSP Bilirubină (conjugată) în ser și urină Test de încărcare cu bilirubină
Excreția bilirubinei conjugate	Microvili, canaliculi biliari	Colestaza intrahepatică de diverse cauze Sindromul Dubin-Johnson-Sprinz Sindromul Rotor	Icter de excreție	Teste enzimatice Testul cu BSP Bilirubina (conjugată) în ser și urină Testul cu prednisolon Test de încărcare cu bilirubină
Eliminarea bilirubinei	Căi biliare	Icter mecanic extrahepatic (obstructiv) de diverse cauze	Icter prin obstrucție a căilor biliare extrahepatice	Testul apariției intraduodenale a BSP Urobilina, urobilinogenul Teste enzimatice (în special FA, LAP, OCT)
	Localizare celulară complexă	Hepatită, hepatoză, ciroză hepatică, colangiohepatită	Forme mixte de icter	Probele cele mai diferite

de constelaţii corespunzătoare modalităţii de exprimare a labilităţii serului, tipuri care sînt mai mult sau mai puţin caracteristice pentru anumite grupe mai mari de boli. De exemplu, hepatita aparţine tipului de inflamaţie acută deoarece prezintă o diminuare uşoară a fracţiunii albuminice, cu creşterea α_1- şi mai puţin a α_2-globulinelor, şi cu o creştere incipientă a γ-globulinelor, în timp ce ciroza hepatică se încadrează în constelaţia inflamatorie cronică, deoarece prezintă hipoalbuminemie şi, de cele mai multe ori, o hipergammaglobulinemie foarte marcată. Evoluţia pozitivă (normalizare) sau negativă (accentuare) a modificărilor poate permite, adeseori precoce, concluzii prognostice valoroase. În cazul lipsei de concordanţă cu tabloul biopsic şi enzimatic (aproximativ în 20% din cazuri în mare măsură în funcţie de stadiu!) se recomandă însă o interpretare rezervată. În ultimă instanţă, modificările proteinelor sînt expresia hiperreactivităţii generalizate a sistemelor celulare mezenchimatoase şi parenchimatoase proteinoformatoare, care, pe plan morfologic, se traduce, de exemplu, prin infiltraţia limfoplasmocitară a ficatului şi a măduvei osoase. Totuşi probele de labilitate serică fiind relativ uşor de efectuat, îşi găsesc în continuare justificarea, ca probe de orientare ; un rezultat patologic însă trebuie să determine apoi utilizarea altor metode mai specifice, pentru confirmarea sau pentru excluderea unor leziuni hepatice.

Proteinemia totală (6,5—8,0 g % ; 6,02—7,42 g %, după tabelele Geigy), caracterizată prin valori individuale foarte constante, cu variaţii care se limitează la 0,8 g %, diminuă, cel mai adesea, în ciroza hepatică şi numai rareori creşte în mod reactiv. O diminuare evidentă, interesînd în special albuminele serice, apare în carcinomul hepatic şi în ciroza compensată, dar mai ales în cea decompensată. Uneori, se constată şi în hepatită o alterare moderată a sintezei albuminelor. În afecţiunile hepatice hipoalbuminemia ($<$ 3,5 g%) trebuie considerată, de cele mai multe ori, ca un element nefavorabil din punct de vedere prognostic (196). Raportul albumine/globuline (în medie 1,7) constituie un mijloc de evidenţiere a perturbărilor proteice serice, dar în interpretarea lui trebuie să se ţină seama de faptul că modificarea acestui raport poate fi expresia atît a unei scăderi a albuminelor, procentul de globuline rămînînd acelaşi, cît şi a unei valori albuminice nemodificate, dar cu creşterea globulinelor.

Proteinele totale se determină prin procedeul Kjeldahl, colorimetric cu metoda biuretului, refractometric sau printr-un procedeu de diluţie a albuminei marcate cu ^{131}I.

Globulinele (electroforeza), în concentraţie medie de 2,3 g % (1,9—2,78 g%) prezintă, de cele mai multe ori, în afecţiuni hepatice, modificări tipice ale fracţiunilor. Modificările α_1- şi α_2-globulinelor sînt variabile, deoarece, pe de o parte, scăderea albuminelor (de exemplu, în ciroză) evoluează cu o creştere a fracţiunii α-globulinice, iar pe de altă parte, leziunile celulare hepatice duc la o diminuare a lipoproteinelor, în special a celor care migrează cu fracțiunea α_1; în final de cele mai multe ori, rezultă, totuși, o scădere a α-globulinelor. Dacă însă, în cazul unei ciroze, survine o creștere a α_2- și a γ-globulinelor, cu scăderea progresivă a albuminelor trebuie avută în vedere posibilitatea unui carcinom hepatic primitiv. În opoziție cu aceasta, fracțiunea φ, situată între α-globuline și β-globuline este, de regulă, crescută în afecțiunile hepatice acute și cronice. β-globulinele (cu o valoare normală de 0,9—1,2 g$^0/_0$) sînt crescute, în special datorită compușilor lipoidici, care migrează împreună cu ele, atît în afecțiunile însoțite de hiperlipidemie (de exemplu, în ciroza xantomatoasă), cît și în icterul obstructiv prelungit (colestază intra- și extrahepatică). Fracțiunea β_2 crește în hepatită și, în special, în ciroză. Această fracțiune conține probabil anticorpi, a căror formare este stimulată de infecția virotică. Sinteza γ-globulinelor (a căror valoare normală este de 0,6—1,25 g$^0/_0$) are loc în S.R.E., astfel încît, hipergammaglobulinemia, care însoțește, practic, totdeauna bolile hepatice cronice, nu exprimă în ultimă instanță decît hiperactivitatea mezenchimală generalizată. În ficat se constată în aceste cazuri o activare reticulară și o infiltrație limfoplasmocitară. Acestor modificări li se pot asocia fenomene imunologice (autoanticorpi de organ, imunohematopatii). În timp ce, în hepatita virală, fracțiunea γ-globulinică rămîne nemodificată sau crește moderat, în ciroză are loc o creștere mai mult sau mai puțin accentuată a γ-globulinelor, la care se adaugă într-o anumită măsură și fuzionarea cu fracțiunea β-globulinică. Dacă într-o hepatită persistă o ușoară hipergammaglobulinemie, sau dacă concentrația γ-globulinelor crește treptat în cursul evoluției bolii, aceasta indică persistența unei activități mezenchimale sau existența unui catabolism încetinit al proteinelor în ficatul lezat. În icterul obstructiv se instalează, de asemenea, în cele din urmă, o hipergammaglobulinemie, din cauza căreia, în stadiile avanstate, diferențierea icterelor devine dificilă. În steatoza hepatică fără procese de regenerare, hipergammaglobulinemia lipsește, dar poate apărea o creștere a α_2-globulinelor ca urmare a cantității crescute de lipoide. În afecțiunile hepatice, concentrația fibrinogenului este scăzută.

În principiu, cu ajutorul testelor de labilitate serică se apreciază măsura în care coloizii serici precipită cu anumite substanțe adecvate acestui scop (de cele mai multe ori, săruri ale metalelor grele sau substanțe organice). În perturbările echilibrului componentelor proteice apare o tulburare sau o floculare.

Reacția Takata

Cu ajutorul acestei reacții se pun în evidență modificări atît în domeniul γ-globulinelor, cît și în cel al β-globulinelor. A devenit uzuală modificarea introdusă de *Mancke* și *Sommer*, în cadrul căreia, într-o soluție de sublimat și carbonat de sodiu ia naștere o soluție coloidală de oxid de mercur, proces a cărei intensitate depinde de cantitatea de albumină, cu rol stabilizant, și de importanța creșterii globulinelor.

Reactivi : soluție de NaCl 0,9%, soluție de carbonat de sodiu 10%, soluție de sublimat 0,25%.

Metoda. Se prepară în felul următor 8 eprubete :

Eprubeta nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Ser fiziologic (ml)	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Serul pacientului (ml)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Carbonat de sodiu 10% (ml)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Sublimat 0,25% (ml)	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
Concentrația sublimatului, în mg%	100	90	80	70	60	50	40	30

După introducerea soluției de sublimat, se agită fiecare tub în parte, iar preparatul se lasă apoi să stea 24 de ore la temperatura camerei. Atunci se stabilește limita zonei de floculare, adică se precizează eprubeta cu cea mai mică concentrație de sublimat, în care a apărut o floculare net vizibilă, cu depozit pe fundul tubului. La agitare, depozitul trebuie să dea flocoane groase. Opalescența și tulburarea fără floculare nu se iau în considerație. Citirea se face pe tabel, iar rezultatul se exprimă prin concentrația de sublimat (în mg%). În reacție trebuie folosit carbonat de sodiu chimic pur, anhidru, pentru că în cazul utilizării unui carbonat cristalin, hidratat, valoarea limită de floculare este deviată din zona normală în cea patologică. Un ser hemolizat nu permite o apreciere corectă a reacției decît atunci cînd rezultatul este negativ ; în caz contrar poate fi obținută o reacție Takata fals-pozitivă (nespecifică).

Cu ajutorul unui fotometru se poate determina și intensitatea turbidității, în comparație cu proba martor în alb (cuva de 0,5 cm, filtru S 53). *Haberich* (54), a propus o modificare care permite citirea după 10 minute.

Noi apreciem ca normal un rezultat de 80—100 mg%, ceea ce sugerează absența unor alterări grosolane ale γ- și β-globulinelor. Valori de 50—70 mg% se constată în cazul unor modificări moderate ale repartiției procentuale ale fracțiunilor proteice, care însoțesc frecvent leziuni hepatice mai ușoare sau de intensitate mijlocie, în timp ce concentrații inferioare pledează pentru leziuni hepatice grave. O asemenea eșalonare gradată a reacției Takata nu se corelează în mod regulat cu morfologia hepatică. Reacția Takata se pozitivează rareori în hepatita recentă, în timp ce în cirozele hepatice ea este pozitivă în 60—80% din cazuri, în funcție de stadiul de evoluție a bolii.

Reacția de floculare și turbiditate cu timol

În acest test, pe care noi îl executăm după metoda lui *MacLagan*, adaosul de timol la un ser bogat în β-lipoproteine și γ-globuline determină o tulburare și o floculare, prin formarea unui complex γ-globulin-fosfolipoidic.

Reactivi : soluție-tampon timol-veronal cu pH 7,8.

Depozit abia perceptibil cu lichid supernatant tulbure :	rezultat	+ (dubios)
Depozit sărac cu lichid supernatant tulbure :	rezultat	++ (dubios)
Depozit evident cu lichid supernatant aproape limpede :	rezultat	+++ (pozitiv)
Depozit gros cu lichid supernatant limpede :	rezultat	++++ (intens pozitiv)

Nu trebuie considerate sigur patologice decît rezultatele notate cu +++ şi ++++.

Testul de turbiditate se completează prin citirea la fotometru, la lungimea de undă de 600 mμ (filtru S 59 E). Turbiditatea se exprimă în unităţi, care se extrag dintr-o curbă standard. Noi apreciem ca fiind patologic un rezultat care depăşeşte 3 unităţi MacLagan.

Metoda. Se prepară o soluţie 10% de timol în alcool 95%. Într-un balon gradat cu capacitatea de 1000,0 ml se introduc aproximativ 800,0 ml dintr-o soluţie tampon de veronal (2,6 g veronal sodic şi 2,76 g veronal se dizolvă în apă distilată şi se completează pînă la un volum de 1000,0 ml) şi se adaugă 5,0 ml din soluţia alcoolică de timol 10%. Stratul subţire, uleios, al timolului se dispersează prin agitare energică, apoi soluţia se filtrează, se completează pînă la 1000,0 ml (pH 7,5—7,6) şi se păstrează la temperatura camerei (20—25° C). Stabilitatea pînă la apariţia tulburării nu durează decît cîteva zile. Pentru prepararea unei soluţii-tampon mai stabile ar fi mai adecvat trihidroximetilaminometanul în locul veronalului. Imediat înaintea efectuării testului propriu-zis, 0,5 ml din soluţia alcoolică de timol 10% se completează pînă la 10 ml şi se diluează prin agitare energică cu soluţia-tampon de timol-veronal. Se amestecă apoi 0,1 ml ser cu 6,0 ml din reactivul cu timol astfel preparat, se omogenizează bine prin răsturnare, se lasă să stea şi după 30 de minute se examinează la fotometru.

Interpretare. Testul cu timol este patologic în 70—80% din cazurile de hepatită virală, ciroză hepatică (în special în forma xantomatoasă) şi colestază. Testul este însă în aceeaşi măsură pozitiv şi în afecţiunile extrahepatice, care evoluează cu o creştere a β- şi γ-globulinelor, cum sînt de exemplu, unele boli infecţioase acute sau cronice, colagenozele, hiperlipemia.

Banda de coagulare Weltmann

Banda de coagulare Weltmann pune în evidenţă modificări ale fracţiunii globulinice. În procesele inflamatorii cronice de cele mai variate cauze, care evoluează cu o creştere a γ-globulinelor, se produce o aşa-numită lărgire a benzii, în timp ce în afecţiunile inflamatorii acute, ca urmare a creşterii α- şi β-globulinelor, banda de coagulare Weltmann se scurtează. Prin aceasta, testul de coagulare devine indicat pentru depistarea disproteinemiilor, de tipul celor care apar şi în afecţiunile hepatice.

Interpretare. Banda de coagulare normală: floculare în tubul 6 pînă la 7 (0,25—0,2‰ Ca Cl_2).

Bandă de coagulare lărgită patologic: floculare în tubul 8 şi peste (0,15—0,05‰ $CaCl_2$).

Bandă de coagulare scurtată patologic: floculare în tubul 5 şi în tuburile precedente (1,5—2,25‰ $CaCl_2$).

Faptul că banda de coagulare posedă două direcţii de pozitivare, constituie un sprijin cert în ceea ce priveşte urmărirea evoluţiei bolii. Astfel, de exemplu, în cazul persistenţei unei reacţii mezenchimale în hepatită (în care apare, uneori, o scurtare a benzii), apariţia unei evoluţii inflamatorii cronice, se anunţă printr-o modificare (lărgire) a benzii. Cînd banda de coagulare Weltmann apare lărgită (ciroză hepatică, hepatită cronică) este de aşteptat întotdeauna ca reacţia Takata să fie pozitivă.

Noi am renunţat de mai mulţi ani, la efectuarea de rutină a altor teste de labilitate, în principiu cam de aceeaşi valoare (proba Gross, reacția cu sulfat de cadmiu, testul cu formolgel, proba de floculare cu cefalincolesterină, reacția cu sulfat de zinc ș.a.), precum și la modalitatea proprie de exprimare gradată a reacției cu soluția Hayem, deoarece toate sînt la fel de puțin specifice pentru ficat, ca și probele discutate mai sus în amănunt. Testele de labilitate și-au pierdut în mare măsură însemnătatea, deoarece nu pot să aducă decît informații grosiere, de orientare.

Viteza de sedimentare a hematiilor este cel mai mult accelerată în ciroza hepatică, în funcție de alterările mai mult sau mai puțin accentuate ale proteinelor sanguine ; în hepatită nu este de loc accelerată sau este cel mai puțin accelerată. Totuși, nu trebuie să se uite că o creștere a pigmenților biliari determină o încetinire a vitezei de sedimentare.

Testele de încărcare alimentară cu prînzuri-test bogate în proteine (50 g) și grăsimi (80 g) nu au provocat modificări ale probelor de labilitate, care ar putea fi utilizate pentru diagnostic, într-un lot propriu de cirotici cercetați. După o dietă mai bogată, *Krebs* și *Scharenberg* (99) au obținut la aproximativ 50% dintr-un lot de persoane sănătoase, rezultate mai mari de 3 unități MacLagan în testul cu timol. Rezultatele testului de încărcare cu gelatină (50 g gelatină dizolvată în 500 ml apă, aminoaciduria în urina din 24 de ore între 300—970 mg, cu metoda Folin) sînt, de asemenea, lipsite de o reproductibilitate suficientă. După proba de încărcare orală cu metionină (2 g), eliminarea substanței în urina din 24 de ore crește în leziunile hepatice parenchimatoase, deoarece capacitatea oxidativă a ficatului este alterată ; totuși, rezultatele — ca și acelea ale altor teste de toleranță la aminoacizi — sînt inconstante.

În cursul hepatitei acute, *Jahn* a observat o scădere a eliminării de azot, iar în cursul perioadei de remisiune, o creștere a azotului, a amoniacului și a ureei în urină. Dacă această schimbare nu are loc, se poate presupune trecerea într-un stadiu cronic. Creșterea eliminării inițiale de azot declanșată de hiperpirexia, consecutivă administrării de Pyrifer, se instalează cu întîrziere la bolnavii hepatici. Creșterea ureei și a azotului neproteic în ser, în afecțiunile hepatice grave, în colangită și colangiohepatită sînt însă, în primul rînd, consecința insuficienței renale însoțitoare ; din această cauză, semnificația lor pentru aprecierea severității afecțiunii hepatice, este limitată.

Electroforeza

Electroforeza (pentru datele tehnice, a se vedea 120 *a*) permite o analiză calitativă și cantitativă a disproteinemiei, fapt care o face superioară așa-numitelor teste de labilitate. Datorită vitezei lor diferite de migrare în cîmpul electric, componentele proteice serice pot fi separate, iar modificările lor patologice pot fi ușor recunoscute, permițînd astfel o apreciere atît a reacției mezenchimale, cît și a funcției parenchimatoase hepatocelulare. Prin urmare, electroforeza ajută la aprecierea evoluţiei şi uşurează stabilirea prognosticului. Modificările eventuale ale fracţiunilor proteice în afecţiunile hepatice au fost discutate mai sus.

Prezentări recente şi cuprinzătoare ale metabolismului proteinelor în hepatopatii cu indicaţii de ordin tehnic au fost făcute de *Hartmann* (61), *Wewalka* (196), *Emmrich* (33), *Wuhrmann* (208), *Märki* (112), *Müting* (122), *Seitz* (170), *Knedel* (94), *Nitschmann* (127), *Hölzer* şi *Wiek* (78).

Determinările cantitative de *aminoacizi* liberi şi legaţi, prin hidroliza serului dezalbuminat (cromatografia în coloană), oferă o perspectivă interesantă. Acidul glutamic, tirozina, fenilalanina şi triptofanul prezintă valori crescute atît în hepatită, cît şi în ciroză, în timp ce prolina, cistina, arginina şi metionina legată sînt crescute în special în ciroză, iar glicocolul este crescut în hepatită. În comă, eliminarea a numeroşi aminoacizi este crescută. Utilizarea de rutină nu este încă rentabilă din cauza dificultăţilor tehnice şi, în parte, a unei dispersii întinse a valorilor normale. Date cu privire la metodă şi bibliografie la *Müting* (122), *Gerok* (41, 42) *Knauff* şi colab. (92, 93).

A fost deja evocată posibilitatea simplei puneri în evidenţă în urină a *cristalelor de leucină şi tirozină,* în insuficienţa hepatică gravă (precomă, comă).

Hartmann şi colab. (63) ca şi *Renninger* şi colab. (141) au atras deja atenţia asupra posibilităţilor pe care le poate oferi analiza *produşilor indolici din urină,* în legătură cu faptul că tulburările catabolismului triptofanului duc la o producţie crescută a derivaţilor indolului. Şi în acest caz, însă, noi ne aflăm încă în etapa iniţială de fundamentare a unei metode complementare.

Rezultatele obţinute pînă acum cu ajutorul *imunoelectroforezei* nu au impus încă această metodă în mod hotărîtor în diagnosticul funcţional hepatic de rutină, deşi în acest mod au putut fi precizate caracteristicile paraproteinemiei din unele afecţiuni hepatice ; adeseori este vorba de anticorpi nespecifici.

Testul de hemaglutinare pentru evidenţierea anticorpilor în hepatita virală nu a împlinit aşteptările (152). În hepatita acută se constată, de cele mai multe ori, o creştere a valorilor unei glicoproteide din grupul α_2-macroglobulinelor (ceruloplasmina) şi ale siderofilinei (componenta β_1-S, denumită şi transferină). În cursul evoluţiei cronice însă, se constată pe primul plan scăderea siderofilinei şi a albuminelor. Cirozele hepatice, colagenozele şi macroglobulinemiile evoluează cu o creştere a γG (γss)-, γM (β2M)-, γA (β2A)- şi β_2-globulinelor, în timp ce haptoglobina şi α_1-glicoproteida acidă rămîn nemodificate. O dată cu alterările serologice din faza acută, cresc titrul antistreptolizinelor, heterohemaglutininele, aglutininele la rece, ca şi crioglobulinele, iar reacţia Wassermann poate fi pozitivă. În ultimul timp, au fost descrişi şi anticorpi (133) (antinucleari, antieritrocitari, antitrombocitari, antihepatocitari, antiductulari). Evidenţierea anticorpilor de organ, îndeosebi prin imunofluorescenţă, ar reflecta caracterul activ al procesului şi intensitatea distrugerii tisulare. Creşterea transaminazelor precede însă pe aceea a anticorpilor. În aproximativ jumătate din afecţiunile hepatice inflamatorii cronice, testul latexului este pozitiv. În prezent se discută încă, dacă apariţia fenomenului LE pozitiv trebuie considerată ca un criteriu de diagnostic pentru o hepatită lupoidă sau trebuie considerată ca o reacţie de însoţire a unei vii iritaţii mezenchimale generale, prezentă în afecţiunile hepatice (39, 60, 65, 67, 102, 120, 136, 153). Astfel, în cadrul diagnosticului funcțional hepatic, *reacțiile serologice* pozitive necesită încă o interpretare foarte prudentă, din cauza semnificației lor echivoce. Date tehnice și bibliografie la *Heremans* (70), *Grabar* și *Burtin* (49), *Hitzig* (76).

Sedimentarea prin *ultracentrifugare* evidențiază, în hepatită, creșterea componentelor G și X, iar în ciroza hepatică, a fracțiunilor G și M.

Glicoproteidele (α_1-seromucoidul, α_2-macroglobulina, α_1-haptoglobulina, α_2-ceruloplasmina, transferina, γA- și γM-globulinele) iau parte la modificările fracțiunilor proteice serice și în special la cele ale α-globulinelor ; în hipoalbuminemie benzile diminuă.

În hepatita acută și, în general, în leziunile hepatice difuze, cu distrugere tisulară și, eventual, în cazul metastazelor întinse, concentrația α_1-glicoproteidei crește, în timp ce, frecvent, fracțiunea α_2 diminuă. Creșterea β-, dar mai ales a γ-glicoproteidelor indică persistența procesului cu remanierea structurilor hepatice.

Valorile crescute ale mucoidului seric reflectă reacția țesutului mezenchimal. Deoarece legătura dintre spectrul modificărilor glicoproteice și leziunile hepatice nu poate fi încă definită în totalitate, rezultatele determinării lor sînt momentan de o utilitate redusă pentru clinică.

Modificările biochimice premergătoare colagenizării tramei fibroase a ficatului pot fi sesizate prin determinarea mucopolizaharidelor, a galactozaminei, ca și a glucozaminei.

Concentrația acestor substanțe crește cam la 6 săptămîni după inducerea unor leziuni hepatice experimentale (5, 75, 186). Desigur că și alte colagenoze și, respectiv granulomatoze se însoțesc de astfel de modificări. *Prokopowicz* (138), a descris chiar în hepatita incipientă o creștere a concentrației glucozaminei, cu tendință la normalizare în cursul primelor 4 săptămîni ; în icterul obstructiv, concentrația serică era însă mult mai crescută. În ultimă instanță, însă, modificările mucoproteidelor prin prezența lor în afecțiuni, diferite din punct de vedere etiologic și patogenetic, se dovedesc lipsite de specificitate hepatică (209).

Metabolismul glucidelor

Poziția centrală pe care ficatul o ocupă în metabolismul glucidelor se exprimă în modul cel mai evident imediat după hepatectomie, deoarece aceasta determină moartea prin șoc hipoglicemic. Perturbările metabolismului glucidic, determinate, spre exemplu, de deficite enzimatice sau de carențe în fosfați macroergici, pot fi demonstrate în diferite afecțiuni hepatice, prin scăderea toleranței la glucoză, la galactoză și la fructoză. Chiar și în colestaza extrahepatică, în fragmentul recoltat prin biopsie hepatică se constată o scădere a cantității de glicogen. Deoarece metabolismul glucozei este reglat de mecanisme hormonale și neurovegetative, simpla determinare a glicemiei și testele de încărcare cu glucoză nu au dobîndit o însemnătate deosebită ca probe funcționale hepatice, deși în leziunile hepatice grave, pe lîngă o tendință la hipoglicemie, există în același timp o toleranță scăzută la glucoză. De cele mai multe ori, însă, atît în ciroză, în carcinomul hepatic primitiv, în hepatită, în steatoza hepatică, cît și în glicogenoza hepatică, modificările reacționale patologice nu sînt constante, astfel încît ele nu au decît o valoare diagnostică complementară subsidiară.

Prin *proba simplă de încărcare cu glucoză* (vezi p. 179), cu determinări ale glicemiei la intervale de 15 minute, timp de 4 ore în total, efectuată în leziuni hepatice grave, după o hiperglicemie inițială, se poate uneori surprinde apariția unei faze ulterioare de hipoglicemie reactivă (glicemia sub 65 mg%, cu metoda Hagedorn-Jensen). *Proba de încărcare dublă cu glucoză (proba Staub-Traugott)* este mai puțin adecvată în aceste cazuri, deoarece cea de a doua doză de glucoză maschează hipoglicemia, dacă perioada în care se fac determinările nu se prelungește un timp suficient. Pe 269 de examinări, *Zimmermann* și colab. (212) au semnalat stări glicopenice în 2% din cazurile de carcinom hepatic, ciroză și hepatită. În 30 de cazuri sigure de ciroză hepatică, noi am observat de 7 ori o scădere a glicemiei sub 65 mg%, dintre care, de 3 ori sub 60 mg%. În urma alterării mecanismului hepatic de reglare homeostatică, cu scăderea sensibilității la insulină a ficatului lezat, după proba de încărcare cu glucoză poate apărea o hiperglicemie, chiar și în absența unui diabet zaharat. Diferențierea poate fi făcută prin *testul cu tolbutamidă* (vezi p. 188), deoarece bolnavii hepatici reacționează, după injecția intravenoasă de 1 g de tolbutamidă sau de glicodiazină, la fel ca și nediabeticii, adică printr-o scădere inițială a glicemiei. Apariția, pe de o parte, a unei hiperglicemii, cu eliminare de glucoză în urină, după proba de încărcare cu glucoză, însoțită, pe de altă parte, de o reacție normală la substanțele de mai sus, pledează împotriva unei insuficiențe celulare insulare și pentru o leziune hepatică. Ciroticii prezintă scăderea normală a glicemiei la testul cu tolbutamidă (după 30 de minute, minimum 25% din valoarea inițială *à jeun*), dar revenirea la nivelul inițial se realizează adeseori mai tîrziu decît la martorii sănătoși. După anastomoza portocavă, acest mod de comportare a curbei nu se modifică. Diagnosticul funcțional hepatic sau depistarea unor leziuni hepatice latente beneficiază, în orice caz, foarte puțin de aceste probe (fig. 57).

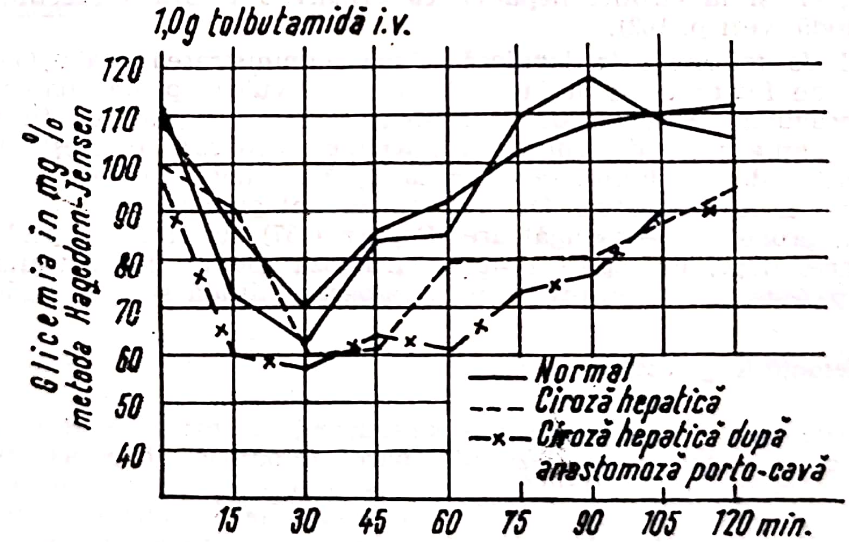


Fig. 57. — Curba glicemiei în ciroza hepatică, după administrarea de tolbutamidă.

Ca metodă suplimentară de diferențiere se poate recurge la *proba cu glucagon*, deoarece intensitatea creșterii glicemiei depinde de mărimea depozitului de glicogen hepatic. La normali după o doză intravenoasă de 2 μg glucagon/kilocorp, apar, în primele 30 de minute, creșteri ale glicemiei pînă la 50% din valoarea inițială (se determină glicemia după 10, 20, 30, după 45, 60, 90 și după 120 min.), cu o hipoglicemie reactivă consecutivă redusă. În hepatita mai severă și în cirozele hepatice relativ avansate, curba glicemiei rămîne plată, în timp ce în stadiul incipient al icterului obstructiv, reacţia la glucagon rămîne normală.

Testul cu leucină (0,15—0,5 g l-leucină/kilocorp) serveşte mai degrabă pentru diagnosticul diferenţial al unei hipoglicemii (de exemplu, într-un adenom al celulelor insulare), decît pentru recunoaşterea precoce şi diagnosticul funcţional al unei leziuni hepatice. Această substanţă determină o scădere netă a glicemiei, ca urmare a unei activări insulare intense (sau a inactivării inhibitorului insulinei) în prezenţa unei mobilizări insuficiente a glicogenului (vezi metoda la p. 196), cu creşterea netă în ser a activităţii asemănătoare insulinei (ILA = insulin-like-activity).

Nici *proba de încărcare intravenoasă cu insulină* (0,1 u. de insulină/kilocorp) sau testul de toleranţă la glucoză-insulină (vezi p. 186) nu reprezintă un aport cert la diagnosticul funcţional hepatic. În ciroza hepatică avansată scăderea iniţială a glicemiei poate fi accentuată şi de lungă durată (> 100 min.).

Dacă la un diabetic apar leziuni parenchimatoase hepatice, atunci scăderea iniţială a glicemiei este mai puţin marcată sau chiar absentă.

Influenţa tulburărilor, care pot perturba absorbţia intestinală a glucozei (de exemplu, ca urmare a unei staze portale), poate fi evitată prin *proba de încărcare intravenoasă cu glucoză* (cu 0,33 g glucoză/kilocorp, în soluţie 40%). Cu această metodă, curba valorilor glicemiei, determinate la intervale de 10 min., rămîne în limitele normalului sau se apropie de curbele de tip diabetic. Dar nici în acest caz nu este vorba de o explorare funcţională hepatică specifică, deoarece acţiunea insulinei intervine în mod hotărîtor în procesul metabolic; devierile de la normal sînt însă cu atît mai pregnante, cu cît boala este mai avansată, deoarece coeficientul de utilizare a glucozei (normal $1{,}37 \times 10^{-2}$; 0,97—1,87) este scăzut atît la diabetici, cît şi la cirotici hepatici, ca urmare a utilizării încetinite a glucozei (pentru metodă, vezi p. 182).

Testul de toleranţă la levuloză. După administrarea orală (50 g), levuloza este captată de ficat; chiar şi în mod normal, levuloza poate apărea în urină, ca urmare a pragului renal scăzut. Din această cauză, explorarea funcţiei hepatice se face mai bine prin determinarea glicemiei, deoarece o creştere a glicemiei peste 130 mg%, după administrarea orală de 50 g levuloză, lasă să se presupună existenţa unei leziuni hepatice. Dar rezultatele sînt prea inegale pentru ca să poată avea o forţă probatorie convingătoare. *Popper* (137) subliniază faptul că în afecţiunile hepatice, după un aport oral de fructoză (50 g) concentraţia sanguină a fructozei depăşeşte cu cel puţin 15 mg% valoarea iniţială şi apoi scade cu întîrziere.

Testul de toleranţă la galactoză

Deoarece procesele iniţiale ale sintetizării glicogenului din galactoză sînt procese specific hepatice, în leziunile parenchimatoase hepatice trebuie să se conteze pe existenţa unor tulburări ale acestui proces, lucru care poate fi confirmat prin determinarea curbei concentraţiei sanguine a galactozei sau a eliminării ei urinare. În publicaţiile clinice, se atrage mereu atenţia asupra galactozemiei spontane din afecţiunile hepatice, ca urmare a unui deficit enzimatic.

Metoda. Dimineaţa pe nemîncate, după evacuarea vezicii, pacientul ingeră 40 g (respectiv, 1 g/kilocorp) de galactoză dizolvată în 200 ml de ceai. Urina se colectează timp de 3 ore, se măsoară şi se examinează la polarimetru. Factorul de conversie a rotaţiei specifice pentru galactoză: cifra citită la polarimetru înmulţită cu 0,652, respectiv 0,7 = galactoză%. Din procentele în grame se calculează cantitatea totală eliminată, care, la normal, nu trebuie să depăşească 3 g. După *Uexküll* (184), curba galactozemiei dă rezultate mai demne de încredere decît dozarea galactozuriei. Cu ajutorul unei micrometode, separarea glucozei şi a galactozei serice se poate realiza relativ ușor. Curba galactozemiei astfel obținută — după proba de încărcare orală obișnuită cu galactoză, galactozemia nu trebuie să depășească 120 mg% (după *Popper* 80 mg% — trebuie să scadă sub 40 mg după 90 min. (184). Dacă se determină doar zahărul restant, trebuie luată în considerație o așa-numită constantă de extracție a galactozei sau să se aleagă ca etalon un raport al zahărului sanguin $\left(\frac{\text{valoarea inițială}}{\text{valoarea maximă}} = 1{,}8\right)$ (44). Pentru a elimina influența resorbției intestinale, se poate recurge la administrarea intravenoasă a galactozei (0,5 g/kilocorp).

Reactivi :

KH_2PO_4 3,5% (poate fi ținută la frigider cîteva zile).
Glucozooxidază (se păstrează în frigider).
1 mg glucozooxidază se dizolvă în 1 ml KH_2PO_4 3,5% (se prepară zilnic proaspăt !).
Hidroxid de bariu $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$—0,3 N sau 4,73%.
$ZnSO_4 \cdot 7\ H_2O = 10\%$.
Soluția standard de galactoză : 100 mg la 100 ml apă bidistilată (se poate ține aproximativ 1 săptămînă la frigider).

Reactivul cu antronă : se adaugă 1000 ml acid sulfuric concentrat *pro analysis* la 200 ml apă bidistilată, apoi din aceasta se iau 1 000 ml și se adaugă 2 g antronă.
Seria standard pentru prepararea curbei etalon :
20 mg% = 1 ml de soluție standard și 4 ml apă bidistilată din care se folosește 0,1 ml
50 mg%—1 ml de soluție standard și 1 ml apă bidistilată, din care se folosește 0,1 ml
100 mg% = 0,1 ml standard.

Dozarea galactozei sanguine

Se recoltează o probă de sînge pe nemîncate și o alta la 90 de minute după administrarea galactozei. Se introduce într-un vas-test 0,1 ml sînge peste 1 ml apă bidistilată, se agită scurt și se lasă să stea aproximativ 2 min., pînă apare hemoliza. Se adaugă apoi 0,2 ml soluție de glucozooxidază (se amestecă bine ; soluția se lasă să se scurgă pe peretele vasului), se așează vasul-test, astupat cu un dop de cauciuc timp de 90 min., într-o baie marină (37°), (se agită la interval de 20—30 min.). Se adaugă acum 0,5 ml hidroxid de bariu, iar după amestecare se lasă să stea 3 pînă la 4 min. ; se adaugă apoi 0,2 ml sulfat de zinc, se amestecă din nou și apoi se așteaptă aproximativ 2 min., după care întregul amestec se centrifughează timp de 30 min., la circa 3000 ture/min., iar ulterior supernatantul se centrifughează încă o dată. În 5 ml de reactiv antronă, răcit în apă de la gheață, se adaugă 1 ml din lichidul clar centrifugat, se amestecă cu grijă sub răcire constantă și după aceea se așază într-un vas închis, într-o baie de apă clocotită. După 4 min., se întrerupe încălzirea (răcire în baia cu apă). Amestecul trebuie ferit de influența directă a luminii solare. Citirea se face la spectrofotometru, la o lungime de undă de 620 mμ și la o grosime a stratului de 1 cm. Soluția standard de galactoză și martorul în alb se tratează în același mod. În locul sîngelui se iau 0,1 ml de soluție standard și 0,1 ml apă bidistilată. Concentrația sanguină pe nemîncate : pînă la 17 mg% ; valoarea la 90 min. : sub 40 mg%.

Proba cu galactoză este uneori utilă pentru diagnosticul diferențial al unui icter, ca și pentru recunoașterea hepatopatiilor acute și cronice. În perioada posthepatitică, rezultatele patologice apar mai frecvent, dacă în cursul testului cu galactoză bolnavii sînt supuși unui efort constînd într-o plimbare de o oră. În încheiere, trebuie precizat că toleranța la galactoză este diminuată patologic și în tulburările de absorbție, în insuficiența renală, în hipertireoză (leziuni hepatice ?) și în galactozemie, din care cauză valoarea ei pentru diagnostic este limitată. Totuși precizia așa-numitelor probe funcționale hepatice crește de la 75 la 89%, dacă este luată în considerație și curba galactozemiei (184).

Cu *glicocromatografia* urinii, eliminarea urinară a lactozei și a galactozei poate fi sesizată precoce, atunci cînd eliminarea crescută de acid glicuronic lipsește încă (57).

Trebuie să se atragă atenția asupra *combinației dintre proba cu apă Wollheim și proba de încărcare cu galactoză și prontosil.* Pentru aceasta se administrează intramuscular 3, 5 mg Prontosil/kilocorp și, o dată cu primele două porții de ceai ale probei cu apă, cîte 20 g galactoză. Citirea se face conform detaliilor tehnice descrise. Avantajul acestui test, ușor de efectuat, constă în investigarea concomitentă a metabolismului apei, a funcției de dezintoxicare și a metabolismului glucidic.

Proba de incărcare cu acid lactic

Pornind de la ideea existenței, în afecțiunile hepatice, a unei perturbări a sintezei acidului lactic, *Beckmann* (11) a introdus testul cu acid lactic [pentru tehnică, vezi *Hinsberg* și *Lang* (74)]. Valoarea normală a lactacidemiei (7—13 mg%) poate fi depășită, chiar și în leziunile parenchimatoase hepatice difuze de gravitate medie. După *Beckmann* (11), în efectuarea acestei probe, nu are nici o importanță faptul că lactacidemia era deja crescută, ca urmare a altor afecțiuni, deoarece metabolizarea acidului lactic introdus depinde în primul rînd de funcția hepatică.

În afecțiunile hepatice, *concentrația acidului piruvic în sînge* (0,4—0,6 mg%) nu se modifică de loc sau variază foarte puțin, după administrarea orală a 1000 ml glucoză 5%; din această cauză, valoarea exactă a determinării acidului piruvic pentru diagnosticul funcțional rămîne sub semnul întrebării. În ciroza hepatică, *concentrația acidului α-cetoglutaric* în sîngele venos poate crește (valoarea normală a cetoglutaratului în sîngele total este 0,14—0,17 mg%). Pentru aceasta există metode de determinare chimice și enzimatice (74, 80).

Metabolismul grăsimilor

Ficatul participă la sinteza și degradarea colesterolului, la desaturarea prin dehidrogenare a acizilor grași saturați și la catabolizarea ulterioară a acestora, la formarea fosfolipoidelor, la depozitarea grăsimilor și la sinteza de grăsimi din glucide și proteine. Cu toate că ficatul posedă această poziție centrală în metabolismul grăsimilor, totuși în afecțiunile hepatice nu apar cu suficientă regularitate modificări caracteristice, care să poată oferi indicații importante, mai ales pentru diagnosticul funcțional al suferințelor latente și mai ușoare. Numai în leziuni grave ale parenchimului hepatic apar devieri patologice ale colesterolemiei, ale lipoproteidelor, ale fosfolipoidelor și ale lipidelor totale. În aceste cazuri, însă, diagnosticul și prognosticul pot fi apreciate, de cele mai multe ori, după tabloul evolutiv al bolii. Electroforeza și separarea cromatografică a lipidelor nu au adus nici ele vreun aport hotărîtor în această privință.

Lipidele totale din ser sînt compuse din :

— trigliceride (grăsimi neutre) (aproximativ 35%) ;

— lipoide (fosfolipoide, carotinoide, sterine) (aproximativ 30%) ;

— steroizi (colesterol, acizi biliari, hormoni steroizi) (aproximativ 30%) ;

— acizi grași liberi.

Pentru analiza lor există următoarele procedee :

— separarea de alte substanțe de care sînt legate și determinare chimică (de exemplu : lipide totale, colesterol, hormoni steroizi) ;

— examinarea hormonilor steroizi prin cromatografie în coloană, pe hîrtie și în strat subțire și prin ultracentrifugare.

(Pentru descrierea metodelor, vezi p. 82, 104).

Lipidele totale

Conținutul în lipide totale (400—800 mg%) este scăzut în leziunile hepatocelulare severe (de exemplu, necroză) și este relativ frecvent crescut în hepatită, în colestază și în icterul obstructiv extrahepatic. Nu există totuși o constanță în apariția modificărilor lipidelor totale. Creșterile cele mai mari și mai durabile ale lipidemiei (uneori pînă peste 1 500 mg%) se constată în ciroza colangiolitică, respectiv biliară (însoțite de cele mai multe ori de o erupție concomitentă de tipul xantelasmei) și, eventual, în tulburări ale resorbției grăsimilor (steatoree cu acizi grași și săpunuri grase).

Fosfolipoidele

Considerații asemănătoare sînt valabile și pentru fosfolipoide (150—250 mg%), care pot fi determinate atît electroforetic, grație migrării lor în zona α_1 și β, cît și prin precipitare. Fosfolipoidele depășesc evident limitele normale în ciroza biliară. Experimental pe animal este suficientă o creștere ușoară a presiunii în căile biliare pentru a determina o creștere a concentrației fosfolipoidelor din plasmă. În hepatită, fosfolipoidele diminuă ușor la început, dar apoi cresc peste nivelul inițial, ca de altfel și în icterul obstructiv și în colestaza intrahepatică ; în insuficiența hepatică fosfolipoidele sînt mai mult sau mai puțin scăzute. Din această cauză, utilizarea lor în considerațiile de diagnostic diferențial necesită mult simț critic. În steatoze, concentrația fosfatidelor este mai frecvent scăzută, în timp ce aceea a trigliceridelor este crescută (28). Date asupra metodelor de determinare se găsesc în lucrările lui *Bloor* (14).

Colesterolul

Deoarece esterificarea colesterolului are loc în ficat, scăderea marcată a fracțiunii esterificate este privită ca un indiciu important al unei suferințe hepatice evolutive (de cele mai multe ori, insuficiență hepatică prefinală). Conținutul total în colesterol al serului oscilează în jur de 150—220 mg$^0/_0$ (colesterol liber/colesterol esterificat = 1/3 : 2/3).

Principiu. Colesterolul total se extrage cu alcool-eter și se determină fotometric pe baza unei reacții de culoare (verde), prin adăugare de anhidridă acetică și acid sulfuric (*Liebermann* și *Burchard*). Colesterolul esterificat dă această reacție de culoare abia după precipitare cu digitonină a colesterolului liber ; se măsoară apoi tot fotometric.

Conținutul total în colesterol al serului este crescut în colestaza extra- și intrahepatică, în ciroza biliară și colangitică (xantomatoasă). Trebuie excluse suferințele extrahepatice, care pot crește de asemenea colesterolemia (sindromul nefrotic, pancreatita, diabetul, mixedemul, graviditatea, hipercolesterolemia primară ș.a.). Dimpotrivă, colesterolemia totală este diminuată în coma hepatică și în ciroza decompensată. În hepatită și în cirozele compensate, conținutul în colesterol poate fi fie ușor crescut, fie scăzut. Prăbușirea fracțiunii esterificate a colesterolului caracterizează evoluția progresivă către precomă sau comă a unei ciroze decompensate sau a unei hepatite. Scăderea colesterolemiei totale se constată însă, frecvent, în afecțiuni extrahepatice, ca în hipertireoze și, mai rar, în distrofii și în anemii.

Determinarea *trigliceridelor* (valoare medie 80 mg$^0/_0$, cu limite de dispersie 37—134 mg$^0/_0$) poate fi făcută cu aproximație, prin calcul, în felul următor : trigliceride = lipide totale — (colesterol esterificat + fosfolipoide). *V. Handel* și *Zilversmit* (58) au pus la punct un procedeu de determinare directă.

Metodele de determinare pentru *acizii grași* (esterificați) și *liberi* (formă de transport a lipidelor organismului ; fracțiune lipidică foarte oscilantă, crescută în diabetul latent și manifest și după alimentare) pot fi găsite în lucrările lui *Dole* (30), iar pentru *glicerină* (metoda enzimatică), în cele ale lui *Korn* (97).

Probele de încărcare orală cu grăsimi nu s-au impus în diagnosticul funcțional hepatic de rutină. De multă vreme se cunoaște creșterea numărului de chilomicroni după un prînz gras (lipemie alimentară) ; chilomicronii sînt picături extrem de mici de grăsime (de aproximativ 1 mμ), stabilizate printr-o peliculă proteică (α- și β-globuline). În mod normal pe nemîncate, serul conține pînă la 3 milioane de chilomicroni/mm^3 (numărarea se face pe un cîmp întunecat) ; chilomicronii cresc pînă la 60 milioane/mm^3 după o doză de unt de 50 g (155). Numărul chilomicronilor este corelat direct cu concentrația grăsimilor neutre, în timp ce cu viscozitatea serului nu poate fi stabilită o legătură simplă (197). În afecțiunile hepatice efectul crescut de clarificare a chilomicronilor ar putea fi atribuit unei lipoproteinlipaze persistente (testul de toleranță la ^{131}I-lipofundin) (166). Din cauza neuniformității rezultatelor, în prezent la hepatici nu se pot trage încă, din probele de încărcare cu grăsimi, concluzii speciale pentru diagnosticul funcțional. Ca și alți autori, nici noi nu am putut observa, după un aport de 50 g de unt, o creștere a grăsimilor totale și a colesterolului la bolnavii de ciroză hepatică, creștere care ar putea fi utilizată în scop diagnostic. *Mancke* (113) observase la timpul său o creștere a colesterolului seric după un prînz-test (100 g ulei de măsline sau 5 g colesterol). După perfuzii parenterale de lipide, poate apărea, ca urmare directă, o pozitivare pasageră a probelor funcționale hepatice.

Prin *electroforeza lipidelor* se poate pune în evidență scăderea respectiv absența α_1- și α_2-lipoproteinelor în hepatita acută, în necroza hepatocelulară, în colangiohepatita și, uneori, în carcinomul hepatic. Scăderea fracțiunii α_1 este consecința perturbării sintezei fosfatidelor în ficat. În mod corespunzător, conținutul de fosfatide diminuă spectacular paralel cu accentuarea gravității afecțiunii hepatice. Creșterea componentei α_2 ar trebui atribuită unei încărcări grase a celulelor hepatice ; în acest caz, și efectul de clarificare este prelungit. Hiper-β-lipoproteinemia nu posedă nici un fel de specificitate hepatică ; de altfel, toate cazurile de hipercolesterolemie și hiperfosfatidemie, ca și cele cu creșteri ale grăsimilor neutre trebuie să fie întîi clarificate din punctul de vedere al diagnosticului diferențial etiologic. Ca urmare a producției scăzute de acizi biliari, eliminarea acestei fracțiuni este împiedicată (ciroză xantomatoasă). De curînd, *Hartmann* (64) a descris o metodă simplă de determinare turbidimetrică a β-lipoproteidelor. Exceptînd stadiile precoce ale bolii, separarea electroforetică în fracțiuni lipidice izolate se pretează numai într-o măsură foarte redusă la diagnosticul diferențial între icterul parenchimatos și cel obstructiv, deoarece lipidograma furnizează lămuriri în primul rînd asupra modificărilor de compoziție ale lipidelor ; desigur că, uneori, și acestea își pot avea originea într-o leziune hepatică.

Funcția de excreție

Cromodiagnosticul

Substanțele colorante care se fixează strîns de albumine sînt eliminate de preferință prin ficat și bilă. Din acest grup fac parte bromsulfaleina, azorubina-S, rozul bengal, iod-tetragnostul, biliselectanul și bilirubina. Alte substanțe, ca prontosilul, sînt eliminate în părți egale prin ficat și rinichi, în timp ce pentru indigocarmin excreția este predominant renală. Deși sediul fixării hepatice a substanțelor de mai sus nu este stabilit în mod indubitabil, totuși intensitatea și viteza eliminării lor sînt în mare măsură precizate, dispariția din ser a substanței, respectiv retenția ei într-un anumit interval de timp fiind considerate ca unități de măsură a funcției hepatice. Pe lîngă aceasta, tubajul duodenal concomitent poate permite aprecierea apariției și a concentrației substanței colorante în bilă (testul cu BSP modificat, vezi p. 277). În plus, poate fi folosit ca mijloc de investigare și controlul asociat sau izolat al eliminării renale. Cromatografia în strat subțire, cu care pînă în prezent au fost analizați 5 metaboliți ai BSP, permite aprecieri diferențiate (194). Pentru scopuri clinico-diagnostice, s-a impus însă determinarea retenției, care poate prezenta valori patologice atît în leziunile parenchimatoase hepatice produse de noxe diverse, de tulburări de irigație (de exemplu, staza hepatică din insuficiența cardiacă), cît și eventual ca urmare a unor efecte competitive, respectiv de inhibare încă insuficient clarificată a mecanismului de transport activ sau pasiv (de exemplu, prin dehidrocolat de Na, biligrafin) și de blocare a S.R.E. Dimpotrivă, stocarea extrahepatică a substanței este de importanță secundară. Abaterile de la normal pledează, de aceea, în primul rînd pentru o tulburare funcțională hepatică excreto-secretorie, fără ca pe baza lor să se poată face un diagnostic diferențial cert.

Testul cu bromsulfaleină

În ultimul deceniu a cunoscut o largă aplicare proba cu bromsulfaleină (dinatriu-fenol-tetrabromftalein-sulfonat, BSP), recomandată încă din 1924 de către *Rosenthal* și *White*, și pentru care, în clinica noastră s-a dovedit corespunzător următorul procedeu :

Se recoltează dintr-o venă cubitală 10 ml sînge pe nemîncate, după care se injectează cantitatea de bromsulfaleină stabilită prin calcul (5 mg/kilocorp, respectiv 150 mg/m^2 de suprafață corporală). După 45 de minute se recoltează din cealaltă venă cubitală 10 ml sînge, se centrifughează și se separă serul supernatant. Pentru clarificare în cîte 1 ml din serul recoltat pe nemîncate și din cel de la 45 de minute, se toarnă 2 picături de HCl 10% (așa-numitele probe-martor sau martor în alb). După *Pezold* și *Kessel* (135), adaosul de HCl este necesar numai la serul tulbure și diluat cu apă distilată sau ser fiziologic. Pentru proba principală, la fiecare ml din serul recoltat pe nemîncate și din cel de la 45 de minute, se adaugă cîte 2 picături de NaOH 10% (produce culoare violetă). Fiecare din cele 4 probe se completează cu cîte 4 ml apă distilată și se examinează la fotometru (filtru S 53, grosimea stratului cuvei 1 cm). În acest fel, probele principale alcalinizate se examinează la fotometru în raport cu proba martor din serul corespunzător, clarificată cu HCl și se determină extincția. Valoarea extincției la serul recoltat pe nemîncate se scade din cea a probei de la 45 de minute și pe o curbă etalon se citește conținutul în substanță colorantă %. Testul se poate executa și cu 0,2 ml sînge (135).

Alcătuirea curbei-etalon. 0,2 ml bromsulfaleină se completează într-un balon gradat pînă la 100 ml cu apă alcalinizată (2,5 ml NaOH 10% *ad* 1 l apă distilată), care va fi utilizată și pentru diluarea ulterioară.

1 ml din această soluție + 100 ml apă alcal. *ad* 100,0 = 1% = 0,1 mg%
3 ml din această soluție + 100 ml apă alcal. — — = 3% = 0,3 mg%
5 ml din această soluție + 100 ml apă alcal. — — = 5% = 0,5 mg%.

10 ml din această soluție + 100 ml apă alcal. — — = 10% = 1,0 mg%.
1 ml din această soluție + 4 ml apă alcal. — — = 20% = 2,0 mg%.
2 ml din această soluție + 3 ml apă alcal. — — = 40% = 4,0 mg%.
3 ml din această soluție + 2 ml alcal. — — = 60% = 6,0 mg%.

Pentru colorimetrie se diluează 1 ml din fiecare amestec cu 4 ml apă distilată.

În cazul existenței unor fenomene alergice în anamneză — au fost semnalate accidente grave — se poate efectua în prealabil un test intracutanat cu 2 mg BSP. Se recomandă ca în timp ce se efectuează testul BSP să existe la îndemînă adrenalină 1‰ și un preparat corticoid hidrosolubil.

Eliminarea BSP se desfășoară rapid în cursul primelor 15 minute și trebuie să se termine în circa 60 de minute, în mod normal, retenția de BSP la 45 de minute nu depășește 6%, iar retenția la 60 de minute nu depășește 1% ; la unele persoane cu ficat sănătos (nu numai în cazul sindromului Dubin-Johnson), concentrația BSP poate înregistra ulterior o creștere ușoară. Determinarea timpului de înjumătățire (timpul în care concentrația substanței colorante scade la jumătate din valoarea inițială) este grevată de posibilități de eroare și din această cauză nu s-a dovedit corespunzătoare în activitatea de rutină (valoarea normală este de 3—8 minute).

Noi preferăm valoarea determinată la 45 de minute ca punct final al testului. Deoarece este vorba de un test biologic, creșterile ușoare (pînă la 10%) impun un nou examen de control (cel mai devreme după un interval de 2 zile) și trebuie apreciate în contextul datelor examenului clinic și al altor constatări de laborator. Obezii prezintă o oarecare tendință la retenție, la limitele normalului, din cauza diminuării relative a cantității sîngelui circulant. Cînd concentrația bilirubinei serice depășește 2 mg%, atunci colorația icterică a serului împiedică o determinare exactă. După experiența noastră (determinări repetate la aceleași persoane), variațiile individuale (în raport cu starea circulației, faza de nutriție ș.a.) nu depășesc ± 1,5 procente de retenție. Cu toată marea adresabilitate, unanim admisă, a acestei probe, se pare că ea nu poate sesiza tulburările funcționale decît atunci cînd deficitul parenchimului hepatic atinge aproximativ 80%, ceea ce presupune existența unor leziuni hepatice difuze sau a unei distrugeri importante, prin leziuni circumscrise. În 20% din cazurile de ciroză, în care diagnosticul a fost asigurat prin biopsie (stadii precoce), există o discrepanță cu rezultatul furnizat de această probă. Aprecierea evoluției afecțiunilor hepatice este mult ușurată prin testul cu BSP.

Interpretare. Testul cu bromsulfaleină își găsește utilitatea în recunoașterea leziunilor parenchimatoase hepatice anicterice, de origine infecțioasă, toxică și degenerativă. Pe baza experienței clinice și experimentale proprii și a studiilor publicate de diverși autori (46, 47, 51, 59, 88, 96, 100 ; 101, 103, 135, 137), retenția de BSP poate apărea în următoarele boli : ciroză hepatică, metastaze hepatice și carcinom hepatic primitiv relativ extins (nu permite un diagnostic precoce !), colestază extra- și intrahepatică de cea mai variată origine, colangiohepatită, steatoză hepatică sau stază circulatorie hepatică relativ importante, leziuni parenchimatoase toxice de cele mai diferite cauze, coafectare hepatică în numeroase afecțiuni febrile sau infecțioase (de exemplu, mononucleoză, salmoneloză, bruceloză, leptospiroză, amibiază, malarie), tireotoxicoză, eclampsie. În hepatită, concentrația crescută a bilirubinei serice împiedică determinarea colorimetrică exactă, dar evoluția ulterioară, în faza posthepatitică, poate fi corect apreciată. Afecțiunile hepatice în focar cu interesare hepatică extinsă pot influența, firește, eliminarea de BSP (de exemplu, boala Boeck, tuberculoza, luesul, parazitozele, micozele, infiltrațiile leucemice). Și în colecistite, eliminarea colorantului poate fi diminuată, ca urmare a unei suferințe hepatice secundare. Testul cu BSP tinde, de asemenea, să dea rezultate patologice în hipoalbuminemie, din cauza capacității scăzute de legare a albuminelor. Prin reducerea irigației hepatice, stările de șoc și colaps de cea mai variată patogenie, ca și șunturile spontane voluminoase evoluează, de asemenea, cu o creștere a retenției ; după instituirea unei anastomoze portocave retenția de BSP crește, chiar și în fibroza hepatică congenitală. Proba cu BSP nu permite însă diagnosticul diferențial al diverselor afecțiuni hepatice.

Valoarea limită superioară a eliminării BSP în urina colectată pe o perioadă de 8 ore după injectarea substanței este apreciată la 2% din doza administrată, în condițiile unei funcții renale intacte și ale unei evacuări vezicale normale.

Excreția de BSP poate fi întîrziată prin diverse substanțe proprii sau străine organismului (de exemplu, dehidrocolat de sodiu, roșu bengal, biligrafin, steroizi). Cu dehidrocolat de sodiu se poate crește din nou retenția de BSP peste 10%, atunci cînd curba de eliminare a BSP-ului, este deja în scădere (22, 105, 148, 149). *Lang* (106) este de părere că acest fapt poate permite o mai bună recunoaștere a tulburărilor hepatice latente. Pentru a exclude o retenție patologică indusă terapeutic, ar trebui eventual ca medicamentele care diminuă funcția hepatică (29), să nu fie prescrise în perioada de investigație diagnostică.

Deoarece în mod normal nu se poate obține bilă prin drenaj coledocian, *Dost* (31) a introdus noțiunea de *clearance* hepatic total. După determinarea scăderii concentrației sanguine, se poate calcula *clearance*-ul total al colorantului injectat intravenos, acesta fiind egal cu produsul dintre volumul de distribuție și constanta de eliminare (185). După *Neumayer, Parzer* și *Vetter* (125), pentru BSP, sînt normale valorile mai mari de 0,4 ml/min/kilocorp, în timp ce valorile sub 30 ml/min./kilocorp pot fi puse cu mare certitudine pe seama unei leziuni hepatice parenchimatoase (fig. 58).

Testul cu doi coloranți (Zimmer)

În cadrul acestui procedeu se determină concentrația roșului de tripan și a bromsulfaleinei în primele 10 minute după injectare. În timp ce mai mult de jumătate din cantitatea de BSP este eliminată în acest interval de timp, concentrația roșului de tripan în sînge rămîne practic constantă, din cauza lipsei eliminării acestui colorant, permițînd astfel determinarea concomitentă a volumului plasmatic circulant.

Metodă. Imediat după recoltarea sîngelui pentru proba martor, se injectează în decurs de 30 sec., 100 mg roșu de tripan și 300 mg bromsulfaleină, respectiv 5 mg/kilocorp în 10 ml de soluție fiziologică de ClNa. Exact după 10 minute se efectuează următoarea recoltare de sînge din cealaltă venă cubitală. La proba martor a serului recoltat pe nemîncate, se adaugă 2 picături de HCl (25%). Serul recoltat după 10 minute se împarte în două părți egale (se diluează cîte 1 ml ser cu 2 ml apă distilată) și se amestecă cu 2 picături de NaOH 20% (colorație roșie-violetă a BSP în soluție alcalină). În cealaltă jumătate din proba de ser, se adaugă 2 picături de HCl (culoare roșu de tripan în mediu acid). Se colorimetrează serul roșu în raport cu martorul în alb (filtru 500 mμ) și cel colorat în violet în raport cu serul roșu, cu filtrul 530 mμ. Valorile extincției se convertesc în mg% pe curbă și se corectează diluția prin multiplicarea cu aceasta. Valoarea de eliminare a BSP, stabilită prin testul cu doi coloranți, se exprimă în procente ale randamentului excretor normal al ficatului (în medie 6% = 100%), astfel încît orice valoare deviată indică direct diminuarea corespunzătoare a randamentului ficatului (exemplu : o concentrație BSP de 10 mg% la 10 min. = 65% din excreția normală). La ambalajul substanței-test (Merck, Darmstadt) sînt anexate instrucțiunile de lucru după *Zimmer*.

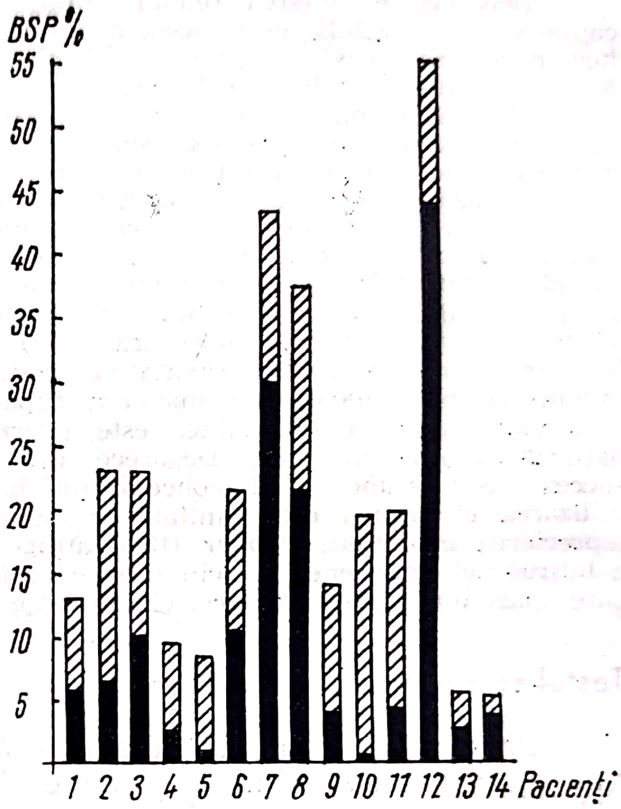


Fig. 58. — Concentrația sanguină a BSP înainte (coloana plină) *și după* (coloana plină + coloana hașurată) *proba de încărcare cu dehidrocolat de sodiu.*

În timp ce *Zimmer* și *Zerbst* justifică avantajul testului lor cu doi coloranți pe baza concordanței deosebit de bune cu tabloul clinic și histopatologic, *Pezold* și *Kessel* (135), ca și *Konitzer* (96) se îndoiesc de valoarea probei. Pot fi obținute uneori rezultate fals-patologice, deoarece eliminarea BSP este supusă tocmai în primele 10 minute unor mari oscilații fiziologice individuale și deoarece aprecierea ei corectă este în funcție de respectarea foarte exactă a intervalului de 10 minute dintre cele două recoltări de sînge [*Zimmer* (211)· indică o diagramă ajutătoare pentru corecţie]. În plus, leziunile hepatice uşoare s-ar face remarcate mai degrabă printr-o retenţie crescută a BSP în ultima fază de eliminare (valoarea de la 45 de minute la 60 de minute).

Proba de încărcare cu bilirubină

Deoarece eliminarea renală a bilirubinei de aport exogen este redusă şi captarea ei în S.R.E. este pasageră, o retenţie crescută indică o leziune hepatică parenchimatoasă sau un blocaj al prelevării bilirubinei de către celulele Kupffer şi de către hepatocite (de exemplu, în icterul juvenil intermitent).

Metodă. 1 mg de bilirubină se dizolvă prin încălzire în 10 ml de soluţie de Na_2CO_3 5% şi se filtrează steril. După dozarea prealabilă a bilirubinei pe nemîncate, se injectează soluţia preparată şi, după 5 minute, ca şi după 4 ore, se recoltează sînge din nou. Creşterea concentraţiei bilirubinei serice la 4 ore se exprimă procentual în raport cu creşterea suplimentară a bilirubinemiei stabilită imediat după injectare. În cazul utilizării unei soluţii filtrate, se consideră patologică o retenţie mai mare de 15% [după *Popper* (137) peste 6%], iar în cel al utilizării bilirubinei nefiltrate, mai mare de 20%. În mod normal, la 4 ore după injecţie, concentraţia bilirubinei totale nu depăşeşte 1,3 mg%. În cursul unor examinări orientative făcute de noi la normali, deja după 60 de minute această valoare nu mai era depăşită. *Beckmann* (11) a stabilit că, în ansamblu, captarea bilirubinei este întîrziată în 70% din cazurile cu leziuni parenchimatoase hepatice. Deoarece însă încărcarea nu poate fi aplicată cu succes decît atunci cînd concentraţia bilirubinei endogene este sub 2 mg%, utilizarea ei clinică este limitată la cirozele, hepatozele şi hepatitele anicterice (aprecierea evoluţiei). *Popper* (137) atrage atenţia asupra unui test de toleranţă a bilirubinei endogene cu acid nicotinic ; în leziunile hepatice, hiperbilirubinemia care apare după injectarea acestei substanţe descreşte cu întîrziere.

Testul cu prontosil

Prontosilul, eliminat în mod fiziologic în părţi egale prin ficat şi rinichi, colorează urina în funcţie de concentraţie. În prezenţa unor tulburări funcţionale hepatice, excreţia renală creşte.

Metoda. Dimineaţa pe nemîncate, după evacuarea completă a urinii, se injectează intramuscular 4 ml de prontosil 5% (= 200 mg) şi se cere bolnavului să ingereze 300 ml de ceai. Se colectează apoi urina din următoarele 24 de ore şi se colorimetrează.

Cînd ficatul este normal, conţinutul de prontosil din urină nu depăşeşte niciodată 100 mg ; valori sub 70 mg indică în schimb o tulburare a funcţiei renale. *Siede* (172), care consideră această metodă ca fiind simplă şi demnă de încredere, a observat cele mai importante modificări patologice ale rezultatelor în hepatită şi în ciroza hepatică. Se pare că această probă ar putea fi utilizată şi în caz de icter ; pe de altă parte ea permite evitarea mai multor puncţii venoase şi poate fi executată pe o perioadă mai scurtă de timp (se adună urina timp de numai 8 ore), deoarece colorantul este eliminat în cea mai mare parte în primele ore.

Pe lîngă substanţele arătate mai sus, mai există şi altele, care se pretează pentru metodele-test cromodiagnostice : *azorubin-S, fucsină-S, indigocarmin, roş de Congo, roş bengal.* Deoarece probele efectuate cu aceste substanţe, la fel ca şi alte probe de eliminare, nu oferă avantaje faţă de probele amintite şi nici nu au cunoscut o aplicare clinică largă, se va renunţa la prezentarea lor amănunţită (11).

Diagnosticul funcțional cu substanțe radioactive

Hepatografia cu izotopi a îmbogățit diagnosticul funcțional, deoarece, în funcție de irigația sanguină, de captarea hepatică a izotopului și de eliminarea lui, se realizează o imagine difuză a structurii ficatului. Imagini neomogene de captare a izotopului pot apărea însă și la omul normal, ca urmare a modificărilor fiziologice ale irigației și în cursul activității ficatului (asimilație crescută, colereză), ca și în stadiile avansate ale cirozei hepatice. Din această cauză, zonele cu tulburări funcționale trebuie să aibă un diametru minim de 1,5 cm în lobul stîng și de 2—3 cm în lobul drept al ficatului, pentru ca, prin absența activității să poată fi recunoscute în mod clar ca defecte de captare tisulară. După administrarea de roz bengal marcat cu ^{131}I (20—50 μCi intravenos), activitatea maximă pe scintigramă apare cam după 20—30 de minute de la injectare ; după 40—90 de minute activitatea se concentrează și în zona veziculei biliare. Cu această tehnică, numărul de impulsuri deasupra ficatului crește în mod brusc în primele 10—20 de minute și apoi descrește treptat cam după 40 de minute de la administrarea izotopului. Ca și în cazul probei cu BSP, irigația sanguină și activitatea celulară hepatică determină gradientul de creștere și de diminuare, care, în plus, este influențat și de scurgerea bilei în duoden (impulsurile se pot măsura cu ajutorul unui contor suplimentar plasat deasupra regiunii mezogastrice). În obstrucția incompletă a căilor biliare periferice, numărul impulsurilor de deasupra regiunii centrale a abdomenului crește cu întîrziere, iar în cazul unei obstrucții complete radioactivitatea este absentă. Concomitent se poate evalua descreșterea radioactivității serice în timpul primelor 45 de minute. Aurul coloidal radioactiv [^{198}Au, 40—80 (—250) μCi intravenos], care este fagocitat de către celulele S.R.E., se folosește de asemenea pentru scintigrafie sau *clearance*. Pentru aplicarea rectală se poate folosi Na ^{131}I. Cu ajutorul hepatografiei cu izotopi se pot recunoaște leziunile tisulare hepatice circumscrise, cum sînt abcesele și chisturile hepatice (rezultate concordante în 80% din cazuri), restructurările cicatriceale grosolane, carcinoamele hepatice primitive și anomalii ale lobilor. Rezultatele *clearance*-urilor substanțelor marcate, care sînt captate, de către ficat, corespund aproximativ cu rezultatele obținute cu ajutorul testelor de diagnostic cu coloranți ; pe scintigramă însă pot fi sesizate concomitent și în mod mai evident durata de stocare și defectele „de umplere". Pot fi utilizate și alte substanțe marcate cu un timp de înjumătățire mai scurt și cu traversare hepatică mai rapidă ; astfel, pentru studiul irigației sanguine (minut-volumul sanguin hepatic este de aproximativ 1 500 ml) ; ^{131}I-albumină, ^{60}Co-B$_{12}$ ^{32}P-cromofosfat ; pentru studiul funcției celulare : ^{35}Se-bromsulfaleină, ^{131}I-biligrafin, ^{131}I-roz bengal [0,1 μCi/kilocorp, timp de înjumătățire biologic normal, 7,5 (6,2—10,9) min., sub 80% este un rezultat patologic, după *Dahl* și *Uthgennant* (23 a)]. Hepatografia cu izotopi este lipsită de riscuri și nu are contraindicații hepatologice. Indicații referitoare la procedee și date de literatură pot fi găsite în lucrările lui *Oeser* şi colab. (128), *Schumacher* (169), *v. Oldershausen* (130), *Wolf, Kleyensteiber* şi *Henning* (204), *Bolt, Lehnert* şi *Szadkowski* (18), *Gollin, Sims* şi *Cameron* (48), *Stein* (174), *Schmitt* (163), *Hennig, Strietzel* şi *Langer* (69).

Funcţia de detoxifiere

Numeroase substanţe sînt descompuse în ficat şi apoi eliminate prin bilă sau sînt conjugate, astfel încît pot fi eliminate prin urină ; în acest fel determinarea metaboliţilor oxidaţi sau conjugaţi prezenţi în produsele de excreţie, poate servi ca modalitate de măsură a acestui proces de degradare. În principiu, acest lucru este valabil pentru toate produsele intermediare ale metabolismului proteinelor, grăsimilor şi glucidelor. Pentru necesităţile practice intră în discuţie însă numai acele substanţe, a căror metaboliţi pot fi uşor determinaţi sau a căror concentraţie sanguină poate fi dozată : acidul benzoic, acidul p-oxifenilpiruvic, acidul glicuronic, alcoolul, santonina, mentolul, acidul salicilic, sulfonamidele.

Testul cu acid benzoic (testul eliminării acidului hipuric)

După administrarea orală a 6 g benzoat de sodiu în 100 ml apă, se determină eliminarea urinară a acidului hipuric, care se formează prin conjugarea benzoatului de sodiu cu glicocolul. După administrarea intravenoasă a 1,77 g benzoat de sodiu în 20 ml apă distilată, se examinează urina după 60 şi după 120 de minute. După proba de încărcare orală, pacienţii cu ficat normal elimină în urină peste 4,4 g de acid hipuric, iar după administrare intravenoasă, peste 0,7 g acid benzoic (137) ; cînd există leziuni difuze ale parenchimului hepatic este diminuată formarea, respectiv eliminarea acidului hipuric. Deoarece rezultatele obţinute nu depăşesc în nici un caz pe cele ale altor aşa-numite teste funcţionale hepatice, această probă nu a cunoscut o largă consacrare.

Testul cu acid paraoxifenilpiruvic

Nici această probă nu s-a dovedit superioară altor probe utilizate în diagnosticul funcţional al afecţiunilor hepatice, deşi oxidarea fermentativă se desfăşoară în ficat. După administrarea orală a 2 g de acid oxifenilpiruvic, care se descompune în CO_2 şi H_2O, se elimină în afecţiunile hepatice numai pînă la 20% din cantitatea ingerată. Nu există însă un paralelism cert între gravitatea tabloului patologic şi concentraţia urinară. *Kaeding* şi *Becker* (87) au comunicat de curînd rezultatele unor cercetări comparative (la 83% din bolnavii hepatici au obţinut rezultate patologice cu acest test) şi au subliniat faptul că proba este adecvată ca metodă de rutină pentru sesizarea unei leziuni hepatice latente, în special posthepatitice.

Proba de încărcare cu alcool

Kulpe şi *Mallach* (104) au studiat, în clinica noastră, utilitatea probei de încărcare cu alcool în diagnosticul funcţional. În probele cu rachiu de 55 vol.%, lipsit de hidraţi de carbon (0,75 g alcool pur/kilocorp), consumat pe nemîncate, nu s-au putut constata diferențe statistic semnificative între curbele alcoolemiei la bolnavii cu ciroză hepatică, față de persoanele cu metabolism normal.

Cercetători anteriori constataseră o metabolizare întîrziată a alcoolului în afecțiunile hepatice. În cazul suspicionării unor leziuni hepatice nu se va recurge însă în mod preferențial la proba cu alcool, iar în procesele degenerative parenchimatoase grave, în care metabolismul alcoolului se desfășoară în mod cert cu întîrziere, acest procedeu este de prisos.

Testul cu amoniac

În hepatopatii, dezaminarea amoniacului și formarea ureei sînt perturbate. Deoarece acest proces metabolic continuă să aibe loc chiar și în ficatul izolat și perfuzat, se poate presupune că o creștere patologică a amoniemiei este consecința unui proces lezional avansat (ciroză hepatică gravă, comă hepatică), fapt pentru care importanța acestui test în diagnosticul funcțional este limitată. Din această cauză, acest test își găsește utilitatea în primul rînd în explorarea derivației sanguine portosistemice (circulație colaterală, stări după instituirea unui șunt în prezența unor leziuni hepatice concomitente).

În timp ce concentrația, în general variabilă, de amoniac în sîngele portal este de 2—5 ori mai mare decît cea din sîngele periferic (relativ constantă), după instituirea unei fistule Eck, această diferență dispare, astfel încît, la cîini, după un aport excesiv de carne, apar manifestări toxice ca urmare a intoxicației cu proteine (56).

În mod normal, la om, concentrația arterială de amoniac în sîngele periferic este sub 1 µg/ml, în timp ce în sîngele portal ea oscilează în jurul a 2—3 µg/ml și poate crește după o alimentație bogată în proteine pînă la 15 µg/ml (115). Ficatul sănătos captează însă amoniacul oferit și provenit din proteinele alimentare ; dacă însă sîngele drenat din intestin, ca urmare a dezvoltării unei circulații colaterale marcate sau a unui șunt funcțional eficient, ocolește ficatul, atunci concentrația arterială și venoasă a amoniacului atinge valori de 2—3 ori mai mari decît cele inițiale, în funcție de importanța derivației sanguine. Pe aceste observații se bazează utilizarea probei de încărcare cu amoniac în diagnosticul funcțional.

Administrarea intravenoasă a 0,1 µg clorură de amoniu (NH_4Cl)/ /kilocorp nu determină apariția de manifestări toxice (16). Dacă la normal, după administrarea orală a 3 g clorură sau citrat de amoniu, concentrația în sîngele periferic a amoniacului nu se modifică, la hepatici însă ea poate crește ușor (chiar în absența unei circulații colaterale evidente) ; în cazul derivării sîngelui intestinal prin colaterale, această creștere este foarte evidentă (fig. 59). Pe lîngă alcaloză respiratorie (hiperventilație) pot apărea *flapping tremor*, oboseală și somnolență. Bromsulfaleina introdusă intraduodenal (10 mg/kilocorp) apare, de asemenea, în sîngele periferic, în cazul șuntării circulației hepatice (148). În hemoragiile digestive de etiologie neclară, concentrația amoniacului crește în cazul hemoragiilor provocate de varicele esofagiene (cel mai devreme la 1 1/2 ore de la debutul hemoragiei), dar rămîne nemodificată în hemoragiile ulceroase (12, 116, 173). Cantitatea maximă de proteine permise în alimentația zilnică a bolnavilor cu șunt portocav se stabilește sub

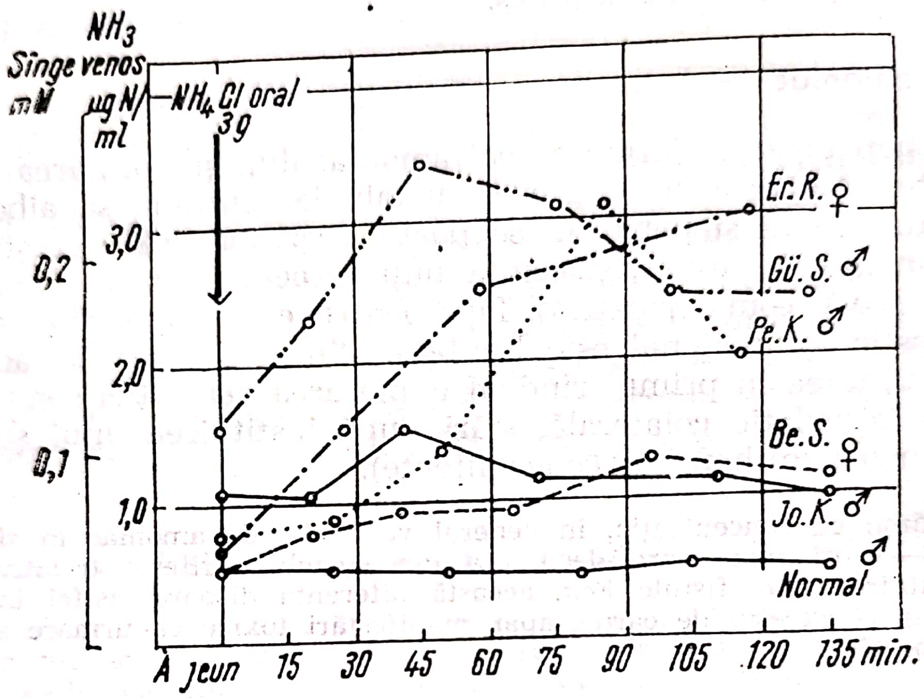


Fig. 59. — Concentrația amoniacului în sîngele venos, după proba de încărcare orală cu 3 g de clorură de amoniu, în cazuri de ciroză hepatică cu o circulație colaterală mai mult sau mai puțin evidentă.

controlul amoniemiei arteriale și venoase, crescînd treptat conținutul în proteine al unei diete proteice de bază (30 g/zi), pe cît posibil pînă la atingerea unui minimum necesar (1,2—1,5 g/kilocorp de greutate ideală), fără ca valoarea limită a amoniacului de 1 µg/ml de sînge să fie depășită sau să apară semnele inițiale de toxicitate.

Dozarea amoniacului sanguin

Reactivi

a) Soluție alcalină de fenolat de sodiu: 5 g fenol + 2,5 g NaOH la 100 ml de soluție.

b) Soluție tampon de fosfat 1/10 mol, pH 12. La 17,801 g $Na_2HPO_4 \times 2H_2O$ dizolvat în apă, se adaugă NaOH pînă la pH 12. Se completează pînă la 100 ml.

Soluția *a* și *b* se amestecă în părți egale. Soluție tamponată de fenolat de sodiu (soluția I).

c) Soluție 1% de nitroprusiat de sodiu.

d) Soluție de hipoclorit de sodiu cu aproximativ 13% clor activ.

Înainte de întrebuințare se introduc 5 ml din soluția *c* și 5 ml din soluția *d* într-un balon gradat și se completează cu apă la 100 ml (soluția II).

Metodă. În camera internă a unei celule Conway se introduc 0,7 ml HCl N/100 și în cea externă 1 ml soluție saturată de carbonat de calciu. Se recoltează 2 ml de sînge pe oxalat. După aceea, în decurs de 2—3 minute se pipetează cîte 0,5 ml sînge în camera externă a 3 celule (proba principală, proba martor și valoarea standard) și vasele se închid. Timpul de difuziune după o bună amestecare este de 15 minute. Acum se trec 0,5 ml din camera internă într-un balon gradat de 10 ml. Se adaugă 2 ml din soluția I, 1 ml din solția II și apă pînă la 10,0 ml. În decurs de 30 de minute, apare o culoare albastră intens, care rămîne stabilă timp de cel puțin 24 de ore. Colorimetrare la 644 mμ la fotometru (10). *Liemann* (111), a propus de curînd un microtest. Testele nu sînt încă complet lipsite de erori. Din această cauză, cifrele normale ale diverșilor cercetători variază foarte mult.

În încheiere, mai trebuie arătat că, *testul de toleranță la glucoză*, ca și cel la *fructoză* se comportă în același fel, în cazurile de șunt permeabil, atît la administrarea orală cît și la cea intravenoasă; la ciroticii fără circulație colaterală sau cu șunt insuficient, curba este însă mai plată după proba de încărcare orală.

Explorarea capacității de dezintoxicare a ficatului (glicuronoconjugare) prin probele de încărcare cu sulfonamide, santonină, atebrină și salicilați nu au dobîndit însemnătate, din cauza rezultatelor necaracteristice ale probelor respective, deși eliminarea în urină a substanțelor conjugate poate scădea pînă la sub 50% din valoarea normală.

Testul cu acid glicuronic

Detoxifierea a numeroase substanțe, ca indolul, fenolul, crezolul, histamina, putresceina, se realizează prin conjugarea cu acid glicuronic sau acid sulfuric. Mecanismul enzimatic al acestui proces de conjugare presupune o activitate celulară hepatică normală. Deoarece simpla dozare a acidului glicuronic în urină nu oferă informații suficiente pentru diagnosticul funcțional, au fost propuse probe de încărcare cu acid salicilic, camfor, mentol, glucoză și fructoză (8, 9, 57a, 74, 122, 191).

Principiu. La încălzirea unei soluții apoase de acid glicuronic cu naftorezorcină apare o reacție de culoare (albastră), care poate fi măsurată la colorimetru. Această reacție Tollens iese pozitivă și în prezența acidului hexo- și penturonic (se determină bioxidul de carbon liberat) și, din această cauză, nu trebuie privită ca specifică; sedimentele colorate prezintă însă unele diferențe. Analizele ar trebui efectuate prin determinări duble. În cazul metodei carbazolului, colorimetria nu este jenată de prezența unor mici cantități de zahăr, deoarece acidul glicuronic posedă un maximum net de absorbție la 540 mμ.

O microdozare exactă a acidului glicuronic se izbește încă de mari dificultăți. În reacția cu naftorezorcină acidul clorhidric trebuie înlocuit cu acid sulfuric, pentru că, în acest fel, transformarea în rășină a pigmentoxibinaftilfurfurilmentanului este evitată (74).

Valorile normale din sînge variază în limite largi în funcție de alimentație: în ser 0,16—1,45 mg% (în cazul unei alimentații mixte, aproximativ 0,39—0,47 mg%); în sîngele total 4,1—9,3 mg%. Eliminarea urinară în 24 de ore variază, de asemenea, în limite largi (aproximativ 300—600 mg). Cantitatea zilnică de sulfați liberi variază pînă la 600 mg, iar cea de sulfați legați, pînă la 45 mg.

La aceste metode, care evaluează rezultatele în condiții statice, se adaugă probele de încărcare cu glucoză, fructoză, camfor sau mentol. În cazul unei hepatopatii, aportul a 100 g de glucoză determină o creștere a eliminării, în raport cu gravitatea afecțiunii, în timp ce, după o cantitate egală de fructoză creșterea consecutivă a excreției nu depășește jumătate din valoarea precedentei. La normal, după administrarea orală a 2 g de camfor, mai mult de 1/3 (la hepatici mai puțin) se elimină în primele 24 de ore sub formă de acid camforglicuronic. După administrarea a 5 g de mentol, apare în mod normal în urină, sub formă conjugată, o cantitate de 38—78%, în timp ce în prezența unor leziuni parenchimatoase hepatice, această eliminare urinară este redusă sub 35% (38). În icterul obstructiv mai vechi survine, de asemenea, o diminuare moderată a excreției de acid glicuronic, iar în icterul hemolitic (deficit de formare a glicuronidbilirubinei), o diminuare însemnată.

Alterarea proceselor de conjugare cu acid sulfuric poate fi demonstrată prin determinarea cantitativă de *indican*. Pentru aceasta, indicanul, ca produs al catabolismului triptofanului, este eliberat prin hidroliză acidă și este oxidat cu apă oxigenată pînă la albastru indigo.

Metodă. 4 ml de urină proaspăt emisă, diluată de 10 ori, se pipetează într-un vas de agitat și se amestecă cu 5 ml soluție de acid tricloracetic, 0,5 ml soluție de timol și 8 ml reactiv Obermayer. După ce se lasă să stea timp de o jumătate de oră, se agită de această dată cu cloroform (cel puțin de 2 ori), pînă cînd acesta din urmă nu se mai colorează în violet. Extractele de cloroform se colectează împreună, se reduc de volum în baia de apă și după răcire se completează din nou cu cloroform pînă la 4 ml. Colorimetrarea se face la o grosime de 1 cm a stratului, cu filtrul 57 S, avînd ca probă martor cloroformul. În cazul valorilor mai mari de 10 mg%, se recomandă utilizarea cuvei de 0,5 cm. *Müting* (122), indică o metodă de precipitare cu clorură de bariu prin care, în cele din urmă, sulfatul de bariu format poate fi măsurat gravimetric.

În mod normal, în urina din 24 de ore se pot găsi 5—20 mg de indican, respectiv acid indoxilsulfuric. Creșteri ale cantității zilnice apar în special în putrefacțiile intestinale, de cea mai variată cauză. În serul sanguin, valorile cunoscute ale acidului 3-indoxilsulfuric variază între 0,026 și 0,085 mg/100 ml.

Dozarea fenolilor liberi și legați în ser și în urina de 24 de ore se face cu ajutorul reacției diazo.

Tioaminoacizii din ser și din urină (metionina, taurina, cistina) se pot separa cel mai exact prin cromatografia pe hîrtie și se pot determina cantitativ după eluție. Perturbările ciclului ureogenetic și ale proceselor oxidative endogene ale aminoacizilor conținînd sulf, care pot fi demonstrate în felul acesta, preced, se pare, apariția modificărilor morfologice. Aceste determinări nu au pătruns încă în diagnosticul clinic de rutină, dar comunicările lui *Müting* (122), *Knauff* (92, 93), *Renninger* și colab. (141) le recomandă ca mijloace complementare utile pentru diagnosticul hepatic clinic diferențiat.

Metabolismul enzimatic

Determinarea activității enzimatice în lichidele și țesuturile organismului permit depistarea bolii încă din cursul stadiului prodromal și ușurează diagnosticul diferențial. Determinările enzimatice sînt cu atît mai valoroase în elaborarea diagnosticului clinic, cu cît structura unui țesut este mai organizat compartimentată și cu cît profilul său enzimatic este mai caracteristic. Nu există însă o corelație pozitivă constantă între activitatea enzimatică a omogenatelor hepatice și aceea a enzimelor serice; nu rareori se constată valori crescute într-un sector și scăzute în celălalt. În ficat se constată activități relativ importante ale enzimelor metabolismului fructozei [fructozo-1-fosfat-aldolază (F-1-PA); sorbit-dehidrogenază (SODH)], ale sintezei ureei [ornitin-carbamil-transferază (OCT)], ca și ale gluconeogenezei [glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PDH)] și relativ mai reduse pentru transaminazele glutamicpiruvică (TGP) și glutamicoxalacetică (TGO). Din această cauză, devierile F-1-PA, SODH, OCT și G-6-PDH sînt deosebit de valoroase pentru diagnostic. Compartimentarea structurală a ficatului în elemente parenchimatoase și conjunctive, particularitățile irigației sanguine și excreția biliară permit recunoașterea unor zone metabolic-funcționale diferite. Este astfel posibil să se delimiteze cîmpuri periportale și pericentrale, diferite ca profil enzimatic, în raport cu rolul lor în metabolismul intermediar. În centrul lobului hepatic (sinteza albuminei și a grăsimilor, formarea pigmenților biliari) predomină dehidrogenazele glutamică (GDH), malică (MDH) și izocitrică (ICDH) ș.a., în timp ce în zona periportală (sinteza glicogenului) sînt concentrate lacticdehidrogenaza (LDH), G-6-PDH, F-1-PA, succindehidrogenaza (SDH) ș.a. (vezi și p. 338). Încercarea de a folosi această repartiție regională în scopuri diagnostice este logică, dar lipsește încă, în această privință, o certitudine suficientă pentru a se putea trage concluzii diagnostice clare. În plus, interpretarea este cu atît mai dificilă, cu cît există numeroși factori diferiți, greu de cuprins, care pot interveni într-un caz dat, ca de exemplu: exodul enzimelor celulare, eliminare urinară, inhibare sau activare, îmbătrînirea enzimei, influențe ale pH-ului, durata de viață biologică (timpul de înjumătățire pentru transaminaze, de exemplu, 50—90 de ore), legătura cu proteinele, fenomene care au loc în alte numeroase organe, defecte înnăscute de sinteză ș.a. În principiu, se consideră că enzimele metabolismului celular nu pot fi puse în evidență în curentul sanguin decît în cazul unei leziuni organice cu alterarea permeabilității sau în cazul unor distrugeri celulare; a fost luată însă în discuție și posibilitatea unei diminuări sau unei inhibări a distrugerii enzimelor în sînge. Este greu de apreciat gradul de lezare celulară necesar pentru aceasta (*Binzus* și *Hölzer*: pentru a demonstra o activitate plasmatică patologică, în privința conținutului în LDH, este necesar ca aceasta să ducă la dizolvarea a cca. 0,7 g de țesut pe oră). Totuși, creșterea creatinfosfokinazei sau a transaminazei, de exemplu, în urma unei activități musculare mai intense, indică o modificare a permeabilității membranei celulare, produsă numai prin procese metabolice fiziologice. Dimpotrivă, unele enzime, de exemplu factorii enzimatici ai coagulării, care sînt secretați în mod activ în plasmă, scad în afecțiunile hepatice. Din aceste oscilații pozitive și negative ale profilului enzimatic seric, se pot deduce concluzii clinice ca acelea care au fost comunicate de *Hartmann* (61), *Hauss* și *Leppelmann* (66), *Kühn* (101), *Schmidt* și colab. (158—162), *Richterich* (143 144) și mulți alții, și care au permis, din punct de vedere al diagnosticului funcțional, o clasificare interesantă, expusă mai jos.

Enzimele de secreție se formează în ficat și sînt revărsate în mod normal în plasmă, ca de exemplu colinesteraza, ceruloplasmina, factorii coagulării (se comportă ca albumina și fibrinogenul). În opoziție cu acestea, așa-numitele enzime indicatoare nu exercită decît o funcție intracelulară și nu au nici un rol în plasmă (TGO, TGP, GDH). Aici ar putea fi încadrată și vitamina B_{12} și, ca indicator neenzimatic, Fe^{++}. Enzimele de excreție se formează în ficat și se elimină în bilă (fosfataza alcalină ; LAP). Ele prezintă un comportament asemănător cu acela al colesterolului și al bilirubinei glicuronoconjugate.

În principiu, determinările enzimatice se desfășoară în felul următor : materialul de cercetat se introduce într-o soluție-tampon, la o valoare de pH potrivită reacției enzimatice și se incubează cu substratul și cofermentul la o anumită temperatură, într-un interval de timp bine stabilit. Transformarea substratului este însoțită de o reacție de culoare, care poate fi apreciată colorimetric.

În general, în activitatea de rutină, majoritatea clinicilor dozează numai activitățile a 2—4 enzime metabolice relativ intens concentrate în ficat și ușor dozabile (de exemplu, TGP, TGO, FA, LDH). Din considerente tehnice, limitarea la numai 1 sau 2 enzime practic specifice pentru ficat (de exemplu, OCT, G-6-PDH, F-1-PA, SODH) nu s-a impus încă.

Fosfataza alcalină (FA)

Fosfataza alcalină prezintă o creștere a activității ei serice în primul rînd în afecțiuni ale ficatului și ale oaselor. În timp ce, în trecut, se considera că această enzimă este formată numai de către osteoblaștii din măduva osoasă și este doar eliminată prin ficat, astăzi nu mai există nici o îndoială în ceea ce privește sinteza acestei enzime în ficat și în mucoasa intestinală. În afecțiunile ficatului și ale căilor biliare se ajunge la o creștere a concentrației FA, îndeosebi atunci cînd mecanismele de eliminare prin bilă sînt tulburate, respectiv suprimate.

Nu se poate încă afirma cu certitudine dacă, în asemenea cazuri, factorul determinant este staza retrogradă cu regurgitație sanguină sau, așa cum se întîmplă în hepatita colestatică, este vorba de o blocare a traversării intrahepatice, respectiv o tulburare a permeabilității celulelor hepatice cu transport retrograd consecutiv. După ligatura coledocului, concentrația FA crește net în decurs de cîteva ore. Deoarece în lobul hepatic ligaturat, activitatea FA rămîne mult crescută timp de cîteva săptămîni, creșterea concentrației serice a acestei enzime nu poate fi explicată numai prin retenția ei în ficat. Experimental, cu cît transformarea cirotică a ficatului progresează, cu atît concentrația FA în bilă și în ser se apropie din nou de valoarea normală ; acum nivelul seric este determinat numai de sinteza enzimatică extrahepatică. Aceste cunoștințe limitează utilitatea determinării fosfatazei alcaline în diagnosticul diferențial al icterelor, astfel încît într-o evoluție mai îndelungată a afecțiunii, ea nu poate realiza o diferențiere mai precisă decît în corelație cu alte probe funcționale hepatice.

Pentru o orientare rapidă, în ultimul timp au fost introduse teste simple cu coloranți. Ele se bazează pe faptul că fenolftaleina eliberată din fosfatul de fenolftaleină poate fi considerată ca unitate de măsură a activității fosfatazelor alcaline. Metoda cu p-nitrofenol se desfășoară, în principiu, în mod asemănător. În comerț se găsesc seturi speciale de reactivi (de exemplu, Merck, Gödecke) care, după adăugarea a cîtorva picături de ser și după incubație la temperatura camerei sau în incubator, prezintă, la adăugarea unui revelator, o schimbare bruscă a culorii, care poate fi comparată cu un tabel al culorilor. Intensitatea culorii permite delimitarea anumitor zone de activitate a fosfatazei (pînă la 12, 24 și 44 unități King-Armstrong sau pînă la 6, 12 și 22 unități Bodansky).

Date de literatură și indicații tehnice dau *Kirberger* și *Martini* (91), *Südhof* și colab. (179). Informații suplimentare diferite și metoda de lucru se găsesc în ambalajele testelor procurate din comerț.

Principiu. Serul se pune în contact cu fenolfosfat disodic la 37°C în mediu alcalin, respectiv acid; fosfataza conținută în ser eliberează fenolul din fenilfosfat. Prin adăugare de reactiv fenolic, după *Folin,* apare în mediul alcalin o culoare albastră intensă, a cărei extincție se măsoară la fotometru, la lungimea de undă de 578 mμ. Ca unitate-fosfatază contează acea cantitate de ferment din 100 ml de ser sanguin, care eliberează 1 mg de fenol.

Valori normale. Fosfatază alcalină 5—12 unități King-Armstrong (3 u.K.A. corespund la 1 unitate Bodansky), respectiv 0,9—4,1 mMol/U., respectiv 20—68 mU/ml (37°). (1 mU/ml = 0,06 mMol/U, după *Bessey-Lowry*).

Interpretare. Fosfataza alcalină este crescută cel mai net în icterul obstructiv de orice etiologie, în care valorile depășesc foarte repede 8,0 mMol/U., precedînd creșterea bilirubinei. Dimpotrivă, în icterul parenchimatos, activitatea fosfatazei alcaline se menține de obicei între 4,5—8,0 (10,0) mMol/U. (hepatită, ciroză hepatică postnecrotică, leziuni hepatice toxice etc.). Valori foarte mari apar și în cirozele biliare, fibrozele hepatice, sarcoidoza hepatică și limfogranulomatoza intrahepatică. Creșteri moderate ale FA se pot constata în carcinomul veziculei biliare, în carcinomul primitiv al ficatului, în metastazele hepatice și în steatoza hepatică. Colangita determină foarte frecvent o creștere a activității FA, chiar în absența unei tulburări evidente a fluxului biliar, această creștere fiind cu totul remarcabilă în cazul extinderii bolii la parenchimul hepatic (colangiohepatită). Nu trebuie, bineînțeles, să se omită posibilitatea unor valori mai mari, dar fiziologice, ale concentrației FA în perioada de creștere, ca și prezența unor valori mai mari în diverse afecțiuni extrahepatice (afecțiuni osoase, în special osteită deformantă, osteită fibroasă, osteomalacie, rahitism).

În încheiere trebuie amintit că FA poate fi determinată și cromatografic sau prin electroforeză în gel de agar. În timp ce, în mod normal, această enzimă migrează în fracțiunea α_2, în leziunile hepatice și în tulburările de permeabilitate a căilor biliare ea apare cu predominanță în zona $\alpha_2\beta$ (98, 154).

Dozarea *TGP* și a *TGO* ocupă un loc important în diagnosticul funcțional al afecțiunilor hepatice. Deoarece activitatea lor în ficat este mai mare decît în alte țesuturi, determinarea enzimelor contează ca fiind relativ specifică. Astfel, atît hepatita icterică, cît și cea anicterică evoluează cu creşteri ale concentraţiei deosebit de evidente şi instalate foarte precoce. Uneori, s-ar observa o creştere a TGP chiar cu 2—3 săptămîni înainte de apariţia icterului. În general, cel puţin la începutul bolii, curba TGP este mai ridicată decît aceea a TGO; concentraţia ambelor enzime poate depăşi pînă la 100 de ori valoarea normală. Determinarea unui raport a celor două enzime, care trebuie să fie mai mic decît 1, pare lipsit de utilitate pentru diagnosticul hepatic ($TGO : TGP < 1$, *De Ritis)* şi nu pare a fi de folos nici în diferenţierea faţă de un infarct miocardic (în care caz este > 1). În timp ce, uneori FA poate creşte foarte precoce, pozitivarea testelor hepatice convenţionale (bilirubină, BSP, probe de labilitate a serului ş.a.) urmează cu întîrziere după creşterea transaminazelor.

Metodele utilizate pentru dozarea acestor enzime se bazează pe determinarea fotoelectrică a absorbţiei de lumină, în prezenţa coenzimei, care participă la reacţie, sau pe determinarea colorimetrică a cetoacidului format. O coenzimă care participă foarte frecvent la aceste reacţii este nicotinadenindinucleotidul (NAD; denumirea veche: DPN), care, în forma sa redusă (NADH; denumit anterior DPNH) posedă o absorbţie maximă la 340 mμ. Pentru numeroasele reacţii în care intervin dehidrogenazele şi la care participă ca o coenzimă, pe lîngă NAD, şi nicotinadenintrinucleotidul (NADP; denumit înainte TPN), poate fi determinată de asemenea creşterea sau scăderea extincţiei la 340 sau la 366 mμ. Coenzimele sus-menţionate pot fi utilizate cu o dehidrogenază ca enzimă ajutătoare în aşa-numitul test optic compus, pentru determinarea unor enzime transportoare de grupări, cum sînt de exemplu transaminazele. Scăderea extincţiei NADH este atunci proporţională cu viteza transformării substratului şi, prin aceasta, cu activitatea enzimei.

Transaminaza glutamicpiruvică (TGP)

Principiu. Transaminaza glutamicpiruvică catalizează în ambele sensuri reacţia: alamină + α-cetoglutarat → piruvat + glutamat. Activitatea TGP rezultă din măsurarea creşterii în timp a piruvatului, care se formează, cu ajutorul „reacţiei—indicator” cuplate, catalizată de lacticdehidrogenază (LDH): piruvat $+ NADH + H^+ \rightarrow$ lactat $+ NAD^+$ Consumul NADH este proporţional cu cantitatea de piruvat formată şi prin aceasta el devine unitate de măsură.

Valoarea normală: $<$ 12—15 m U/ml ser (25°) (respectiv 30 U.W.)

Indicaţii exacte asupra metodei de dozare sînt anexate combinaţiilor-test „Boehringer“ şi „Merck“.

Transaminaza glutamicoxalacetică (TGO)

Enzima catalizează reacţia: asparaginat + cetoglutarat → oxalacetat + glutamat.

Grupul amino este transferat de către transaminază (TGO) de la acidul asparaginic la acidul α-cetoglutaric, cu formare de acid glutamic şi oxalacetic. Oxalacetatul format reacţionează cantitativ cu 2,4-dinitrofenilhidrazină şi este măsurat colorimetric după alcalinizare sau este redus enzimatic la malat, în ultraviolet, cu ajutorul NADH.

Valoarea normală: $<$ 12—15 mU/ml ser (25°) (respectiv 30 U. W.).

Pentru determinarea TGO și TGP sînt mai bune metodele spectrofotometrice în ultraviolet, cu NADH și enzimă ajutătoare decît reacțiile de culoare. Indicațiile exacte cu privire la metodă sînt anexate combinațiilor-test din comerț. Indicații cu privire la metodă și date ample de literatură oferă *Hoppe-Seyler/Thierfelder* (80), *Hess* (72), *Bergmeyer* (13), *Amelung* (2).

Interpretare. În hepatita acută infecțioasă se constată creșteri ale activității transaminazelor chiar în perioada în care probele de labilitate a serului sau concentrația bilirubinei nu prezintă încă modificări evidente. Adesea, în biopsia hepatică se remarcă în această perioadă doar o discretă infiltrație celulară a spațiilor portale și necroze diseminate. În cazul unor creșteri ușoare ale activității (pînă la aproximativ 150 U.W.), puncția hepatică nu evidențiază în mod constant un proces florid, deoarece, probabil, leziunile încă nu au ajuns să intereseze toate zonele hepatice. Cînd însă activitatea enzimatică serică depășește 200 U.W. ($>$ 50 mU/ml) este cu totul probabilă apariția necrozelor celulare în fragmentele tisulare (89, 207). Valori peste 400 U.W. ($>$ 150 mU/ml) sînt considerate ca fiind aproape exclusiv datorite unor leziuni parenchimatoase infecțioase sau toxice (de exemplu, hepatită, tetraclorură de carbon) și, eventual, traumatice. Și în icterul obstructiv, cu leziuni celulare hepatice secundare, se pot constata, de asemenea, creșteri ale activității transaminazelor. În afecțiuni hepatice cronice, ca de exemplu în ciroză, creșterea transaminazelor nu este în nici un caz obligatorie, dar, agravările sau puseurile evolutive se pot anunța precoce printr-o creștere a activității lor, înainte ca alte modificări ale tabloului clinic sau funcțional semnificative în acest sens să-și facă apariția. Fac excepție cazurile în care ficatul este „distrus“, parenchimul hepatic fiind în mare măsură înlocuit cu țesut conjunctiv și incapabil de a forma enzime (de exemplu, decompensarea din atrofia hepatică). De asemenea, în hepatită, remisiunile sau agravările se pot recunoaște mai precoce și mai bine prin urmărirea concentrației transaminazelor, decît după variațiile concentrației bilirubinei sau ale așa-numitor probe funcționale hepatice. Dimpotrivă, în colestază, creșterea bilirubinei poate precede creșterea activității enzimelor. Nu rareori, în hepatita în rezoluție, TGO rămîne crescută mai multă vreme, datorită cantității ei în general mai mari în țesutul hepatic, deși în prima fază a bolii concentrația maximă a TGO este inferioară celei a TGP; din acest fapt, pe lîngă prognosticul evolutiv de ordin general, rezultă și concluzii terapeutice. În special în cazurile în care activitatea TGO este relativ mai crescută (TGO : TGP $>$ 1), ținînd seama de lipsa de specificitate hepatică a ambelor transaminaze, trebuie avute totdeauna în vedere și alte boli, ca de exemplu infarctul miocardic, infarctul pulmonar, pneumonia, necrozele musculare. Și afecțiunile care interesează ficatul în mod secundar (de exemplu, infecțiile bacteriene și virale, septicemiile, leucemia, hipoxemia etc.) pot evolua cu creșteri mai mult sau mai puţin accentuate ale activităţii transaminazelor, ca urmare a generalizării afecţiunii primare. Creşterea bruscă a enzimelor (TGO, ALD, LDH) la bolnavii cu carcinom pare a indica un început de metastazare; această constatare care influenţează eventual aprecierea operabilităţii, justifică o laparoscopie prealabilă. În rezolvarea unei asemenea probleme (carcinom), LDH ar avea o anumită prioritate, deoarece creşterea izolată a LDH, caracteristică celor mai variate localizări de organ ale carcinomului, ar permite un diagnostic precoce. În ficat, 5-izoenzima-LDH (forma M), care migrează lent spre catod, ar fi deosebit de bogat reprezentată. Trebuie însă exclusă o hemoliză, deoarece eliberarea LDH din eritrocite creşte de mai multe ori concentraţia sanguină a enzimei. Indicaţii asupra metodei, utile pentru rutină sînt anexate combinaţiei-test Biochemica „Boehringer".

Aldolazele (ALD)

Spre deosebire de determinarea transaminazelor, măsurarea activităţii aldolazei nu s-a impus ca metodă generală de rutină, deoarece faptul că această enzimă se găseşte atît în musculatură, cît şi în ficat, poate produce dificultăţi în interpretarea rezultatelor. Activitatea enzimei creşte în travaliul muscular, după injecţii intramusculare abundente sau în hematoamele postoperatorii etc., astfel încît, în asemenea cazuri, numai efectuarea unor determinări enzimatice cuprinzătoare poate aduce o clarificare.

Principiu. Aldolaza (FDP-ALD) catalizează reacţia: fructozo-1,6-difosfat (FDP) → dihidroxiacetonfosfat (DAP) + glicerinaldehidă-3-fosfat (GAD). DAP este hidrogenat cu 2 mol. NADH şi transformat în 2 α-glicerofosfat.

Indicaţiile tehnice sînt anexate combinaţiilor-test din comerţ.

Valori normale: 0,0—2,5 mU/ml ser (25°).

Interpretare. În cele mai variate afecţiuni hepatice care evoluează cu leziuni ale parenchimului se întîlnesc abateri mai mult sau mai puţin accentuate de la normal; astfel, de exemplu, în hepatită pot apărea valori peste 10 mU, creşterea activităţii precedînd, de asemenea, cu cîteva zile modificarea concentraţiei bilirubinei. În icterul obstructiv, activitatea depăşeşte puţin limita superioară a normalului, cel puţin la început.

În opoziţie cu aceasta, ***fructozo-1-fosfat-aldolaza*** (0,05 unităţi Bücher/ml de ser), care descompune fructozo-1-fosfatul în dehidroxiacetonfosfat şi d-glicerin aldehidă, se găseşte aproape exclusiv în ficat; din această cauză, determinarea enzimei ar fi adecvată pentru diagnosticul diferenţial, cu atît mai mult cu cît, în serul normal, nu se poate măsura practic nici o activitate.

Determinarea activităţii *ornitincarbamiltransferazei* (OCT), enzimă specific hepatică, nu a dobîndit încă o largă răspîndire, îndeosebi din motive tehnice. Primele referinţe pozitive aparţin lui *Reichard* (139) şi *Jonson* (85). Ei subliniază faptul că OCT serică creşte în colestaza hepatică, chiar atunci cînd transaminazele sînt încă normale. Şi în alte leziuni hepatice (printre altele, în metastazarea precoce) greu de sesizat, creşterea OCT serice pare a preceda pe aceea a celorlalte reacţii enzimatice, din care cauză determinarea ei pare a fi deosebit de utilă în diagnosticul precoce al modificărilor organice mai uşoare. Autorii amintiţi au constatat o creştere a activităţii, chiar şi în perioada de ridicare a presiunii în coledoc din cursul travaliului digestiv. Creşterea cea mai evidentă survine în hepatita acută şi în necroza hepatocelulară. Este evident că diagnosticul diferenţial al formelor de icter mai pregnante şi de durată mai lungă, poate întîmpina de asemenea dificultăţi. În această privinţă lipsesc încă comunicări bazate pe cercetarea unor serii ample. O serie de observaţii personale este aproape încheiată.

Principiu. Fermentul catalizează *in vivo* şi *in vitro* reacţia :

Carbamilfosfat + ornitină → citrulină + fosfat.

Se evaluează citrulina formată în μMol.

După cercetările lui *Reichard* (139), în afară de ficat şi de intestinul subţire, în restul ţesuturilor umane nu există decît o activitate minimă a OCT şi deoarece activitatea OCT din ţesutul hepatic este de 10 ori mai mare decît aceea din intestinul subţire, se poate vorbi practic despre o specificitate hepatică.

Reactivi : DL-citrulină (Fluka)
Ornitină în tampon glicilglicină pH 8,0 (80 mg de glicilglicină şi 100 mg de hidroclorid de ornitină se dizolvă în 8 ml apă ; se aduce pH-ul la 8,0 cu NaOH 1 N şi se completează pînă la 10 ml)
Carbamilfosfat (120 mg în 10 ml apă de la gheaţă ; se poate ţine la frigider 12 ore)
Uree (sub formă de pulbere uscată sau 0,04%, în tampon EDTA 0,1 M ; pH = 6,5)
Merfen (soluţie apoasă 0,45%)
Amestec defecant (5 g acid tricloracetic + 0,5 g acid fosfowolframic se dizolvă în 100 ml apă)
Dimetilglioxim 1% în etanol 96%
Soluţie de antipirină (77,5 ml de H_2SO_4 96% şi 12,5 ml de H_3PO_4 80% se completează încet cu apă pînă la 250 ml şi se răceşte, apoi se dizolvă în ea 4 g antipirină).

Tehnică :

	Proba principală	Proba martor
Ser (după 15 min. de incubaţie cu 1—10 mg pulbere de uree sau 0,1 ml soluţie de uree)	0,1	0,1
Soluţie-tampon de ornitină	0,2	0,2
Merfen	—	0,1
Carbamilfosfat	0,1	0,1
Se incubează la 37° timp de 20 min.		
Amestec defecant	0,5	0,5
Merfen	0,1	—
Se centrifughează timp de 5 min. la 3000 t/min.		
Supernatant	0,25	0,25
Dimetilglioxim	0,25	0,25
Soluţie de antipirină	2,50	2,50

Se ține timp de 20 min. în baie de apă clocotită. Proba principală se citește în raport cu martorul în alb în cuva de 1 cm la 436 mμ.
Valoarea normală : pînă la 0,6 μMol citrulină.

Leucinaminopeptidaza (LAP) nu deține un rol hotărîtor în diagnosticul afecțiunilor căilor biliare și al celor hepatice, deși în suferințele mai grave, ca hepatită, ciroze, metastaze hepatice întinse, leziuni parenchimatoase toxice, colangiohepatite și colangite se pot întîlni relativ inconstant creșteri ale concentrației acestei enzime. În principiu, devierile de la valoarea normală merg paralel cu cele ale fosfatazei alcaline. Valorile normale depind de metoda de dozare : de exemplu, după *Gohr* (47) este de 75—230 U./ml de ser ; după *Göggel* și colab. (45) este de 330—740 U./ml de ser (reacție de culoare).

Nu se poate întrevedea încă dacă din separarea electroforetică a LAP din intestinul subțire, din ficat și din pancreas (suc duodenal) vor rezulta criterii clinice importante (142, 165). De curînd, *Fasold, Linhart* și *Turba* (35), au comunicat o micrometodă, care se bazează pe eliberarea amoniacului din leucinamida folosită ca substrat și pe determinarea ulterioară prin difuziune Conway și colorimetrie, după metoda cu fenol-hipoclorit (vezi și p. 279).

Pseudocolinesteraza, care, în opoziție cu colinesteraza (acetilcolinesteraza eritrocitelor) se găsește în ficat și scindează benzoilcolina și butiolilcolina, scade în ciroza și în decompensarea hepatică, dar și în carențarea organismului în proteine și crește, eventual, în icterul mecanic și în nefroze, în ciuda carenței proteice, ca urmare a creșterii relative a α_2-globulinelor. Deoarece însă modificările acestei enzime sînt lipsite de o specificitate hepatică suficientă, survenind în cadrul general al sintezei proteinelor, metodele electrofotometrice întrebuințate sînt în disproporție cu utilitatea. Testul de difuziune în gel de agar sau proba simplă cu un indicator colorat ușurează în orice caz procedura tehnică (129, 146, 192).

Glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza (G-6-PDH) crește practic în toate afecțiunile hepatice, dar deține un rol nu în diagnosticul diferențial al afecțiunilor hepatice, ci în diagnosticul hematologic. *Valoare normală :* 0 mU/ml ser ; 120—240 U.I./10^9 eritrocite. Indicațiile tehnice sînt anexate combinației-test Biochemica.

Variațiile *procainesterazei* nu par a fi utilizabile în diagnosticul de rutină, din cauza zonei mari de dispersie a rezultatelor obținute.

Glutamatdehidrogenaza (GDH) are în mod normal o activitate serică abia măsurabilă [0,07 (0,9) mU/ml ser (25°)]. Numai în leziuni celulare grave (necrozele din hepatită, hepatoze, comă), această enzimă localizată în mitocondrii trece în sînge. În metastazele hepatice sau în carcinomul hepatic primitiv se remarcă, de asemenea, creșterea GDH. În prezent, dozarea acestei enzime nu permite un diagnostic diferențial cert între icterul parenchimatos și cel obstructiv, deși pe baza localizării celulare ar fi de așteptat o superioritate față de TGO și TGP. Indicații tehnice ș.a. la *Laudahn* (190) și în combinația-test „Merck“ și „Boehringer“.

În timp ce determinarea activității totale a *LDH* nu a constituit o îmbogățire hotărîtoare a diagnosticului enzimatic, pe baza diferențierii hibrizilor săi H-M, respectiv a izoenzimelor 1—5, se poate recunoaşte după cercetări clinice proprii, chiar şi la o activitate totală normală, o eliminare celulară crescută de enzime, ca urmare a devierilor relative ale fracţiunilor cu o anumită origine (LDH-5 = LDH-M : ficat, musculatură, ţesut carcinomatos ; LDH-1 = LDH-H : miocard, eritrocite).

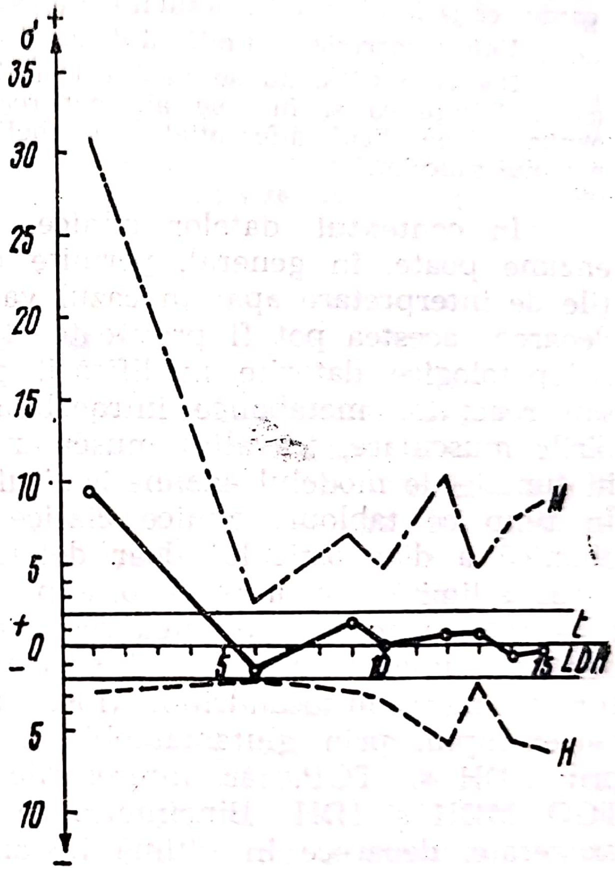


Fig. 60. — Reprezentare grafică semnificativă pentru posibilitatea de evidenţiere a unei leziuni celulare în hepatita epidemică cu ajutorul creşterii izoenzimei 5 a LDH (LDH—M), în prezenţa unei activităţi totale a LDH normale sau chiar scăzute.

Activitatea totală în plasmă a LDH : pînă la 190 mU/ml (25°) ; hibrizi-H (LDH-1) ; pînă la cca 65% ; hibrizi-M (LDH-5) : pînă la cca. 35%.

Rezultatele altor cercetări enzimatice, de exemplu ale SDH (în ultraviolet < 0,5 mU/ml ser), ale MDH (în ultraviolet 50—95 mU/ml ser), ICDH, ale glucosidazelor serice β şi α (creştere în leziuni hepatice. dar şi în afecţiuni ginecologice) ş.a. (indicaţiile de lucru sînt anexate combinaţiilor-test Biochemica) nu au reuşit să le impună pînă în prezent în diagnosticul funcţional de rutină. În etapa actuală a cunoştinţelor, ele nu oferă avantaje deosebite în recunoaşterea precoce în diagnosticul diferenţial şi în prognostic.

Indicaţii tehnice şi date de literatură pentru diagnosticul enzimatic clinic se găsesc în lucrările publicate de *Hoppe-Seyler/Thierfelder* (80), *Hess* (73), *Bergmeyer* (13), *Amelung* (2), *Abderhalden* (1), *Ammon* şi *Dirscherl* (3), şi în combinaţiile-test din comerţ.

Creatinfosfokinaza (CPK)

Creatinfosfokinaza catalizează fosforilarea creatinei de către ATP. Ca şi alte legături fosforice bogate în energie, creatinfosfatul serveşte ca rezervă de energie.

Cea mai ridicată activitate în CPK se găseşte în musculatura striată, după care urmează creierul şi miocardul. Din această cauză, activitatea CPK în ser este mult crescută chiar în primele 3—4 ore de la instalarea unui infarct miocardic, ca şi în afecţiuni şi leziuni ale musculaturii scheletice.

Valori normale : 1,0 mU/ml de ser (25°).

Deoarece CPK nu se modifică în leziunile hepatocelulare şi în afecţiunile căilor biliare ca şi în cele ale pancreasului, acest test enzimatic se pretează pentru diagnosticul diferenţial între bolile acute ale inimii şi cele ale abdomenului superior.

În contextul datelor clinice, determinarea activităţii anumitor enzime poate, în general, permite o clarificare diagnostică. Dificultăţile de interpretare apar în cazul valorilor situate la limita normalului, deoarece acestea pot fi provocate şi de reacţii generale fiziologice sau fiziopatologice datorite modificării permeabilităţii membranei celulare sau reacţiilor metabolice intracelulare. Hipoxia, febra, foamea, zdrobirile musculare, travaliul muscular etc., produc reacţii celulare, care, în funcţie de modelul enzimatic tisular, pot altera tabloul seric normal. În timp ce tablouri clinice clasice necesită pentru confirmarea biochimică a diagnosticului doar determinarea activităţii a 1—2 enzime, cazurile-limită pot impune o explorare enzimatică mai largă, pentru a permite eventual, pe lîngă recunoaşterea leziunilor de organ, şi evidenţierea unor tulburări mai speciale ale structurilor celulare. Starea funcţională a mitocondriilor (fosforilare oxidativă) poate fi apreciată, de exemplu, prin glutamatdehidrogenază (GDH), leziunile citoplasmei prin LDH şi TGP, iar interesările ambelor spaţii funcţionale, prin TGO, MDH şi IDH. Bineînţeles că trebuie să se evite interpretările exagerate, deoarece în ultimă instanţă, în ciuda stabilităţii diferite a fiecărei funcţii în parte, gradul şi activitatea procesului patologic sînt cele care determină direcţia şi amplitudinea perturbărilor metabolismului celular (faza hiperreactivă → prăbuşirea funcţiei), putînd induce şi devieri enzimatice disociate (⇅). În afară de aceasta, permeabilitatea membranei celulare influenţează exodul enzimelor într-o măsură care nu poate fi stabilită exact, astfel încît modificările profilului enzimatic seric nu reflectă în nici un caz întotdeauna tabloul fidel al fenomenelor intracelulare. Sînt bineînţeles interzise concluziile ferme cu privire la etiologia afecţiunii, pe baza profilului patologic al enzimelor (simplu simptom al unei leziuni hepatice). Există însă, în unele tablouri clinice clasice, profiluri caracteristice, care permit în special o apreciere corectă a evoluţiei. Pe baza profilurilor enzimatice stabilite de ei (puncţii hepatice). *Schmidt* şi *Schmidt* (157—161) ajung chiar la o diferenţiere în : hepatită acută, hepatită subacută, hepatită în rezoluţie, hepatită cronică (latentă), hepatită cronică (activă), stare posthepatitică. Din cauza evoluției în faze a bolii, pe plan atît local cît și general, dezmembrarea diagnostică exagerată pe baza unor diferențe discrete ale profilurilor enzimatice nu reprezintă un beneficiu cert pentru diagnosticul funcțional; pentru considerațiile clinice, este mai utilă o definiție clară a constelației tipurilor principale de evoluție, de exemplu hepatită acută — subacută (fază de vindecare, respectiv de trecere) — cronică. Noi datorăm enzimologiei clinice o îmbogățire diagnostică importantă și ne putem aștepta încă la multe idei interesante asupra unor fenomene fiziopatologice (de exemplu, enzime organospecifice, tipuri celulare omogene și definite), astfel încît idealul clinic al unui diagnostic organic și cauzal se apropie din ce în ce mai mult. În acest domeniu, determinarea izoenzimelor lanțurilor enzimatice principale (LDH, MDH, TGO) furnizează de pe acum anumite idei.

Metabolismul electroliților și al apei

Deși ficatul, ca organ principal al metabolismului, influențează deplasările electroliților și apei în organism, toate deducțiile de ordin diagnostic funcțional asupra activității ficatului necesită o analiză amplă a tabloului patologic, deoarece, considerate separat, eventualele perturbări hidroelectrolitice nu sînt specifice pentru ficat.

Dozarea fierului și a cuprului seric nu se pretează pentru o apreciere funcțională cantitativă a ficatului; uneori însă aceste dozări pot fi utile pentru deosebirea icterului obstructiv de cel parenchimatos. În timp ce în icterul hepatic există aproape totdeauna o hipersideremie importantă, valorile fierului în icterul obstructiv sînt normale sau chiar subnormale (valori normale: la bărbați cca. 90—120 µg%, la femei cca. 80—100 µg%). Dimpotrivă, în leziunile parenchimatoase și în special în hepatită, concentrația cuprului rămîne normală, sau crește moderat, în timp ce în cazul unei obstrucții se constată o hipercupremie (valori normale: la bărbați 73—117 µg%, la femei 84—148 µg%). Raportul fier/cupru, situat normal între 0,8 și 1,0 crește în hepatită pînă la 1,5—3,0 și scade în icterul obstructiv la 0,6—0,1. Trebuie amintit însă că cirozele biliare, ca urmare a proceselor însoțitoare ale căilor biliare (inflamatorii sau obstructive), pot evolua cu valori crescute ale cuprului seric. În general, cu cît un sindrom obstructiv se prelungește mai mult, cu atît constatările divergente inițiale se apropie de cele din icterul parenchimatos, ca urmare a lezării secundare a celulelor hepatice și a capacității scăzute de a lega fierul; din această cauză o diferențiere exactă devine imposibilă. În faza regenerativă a bolilor hepatice cresc necesitățile de fier, care, ca și în pancreatită, pot fi supracompensate prin creșterea depozitelor de fier. Concentrația ceruloplasminei este diminuată în hipoproteinemii, indiferent de etiologie (sindrom nefrotic, enteropatie exsudativă ș.a.), dar și în sindromul Wilson (nu însă în hepatită sau în ciroză). Valori serice crescute ale fierului, cu splenomegalie concomitentă, pot fi atribuite atît unei hemolize (icter hemolitic), cît și unei afecțiuni hepatice. În aceste cazuri diferențierea trebuie făcută cu ajutorul altor teste funcționale sau prin biopsie.

În ciroza cu hemocromatoză secundară, eliminările de fier, provocate cu desferioxamină (500 mg Desferal i.m.) pot atinge aproximativ 5—15 mg în urina din 24 de ore (la sănătos sub 3 mg, iar în hemocromatoza primară peste 10 mg).

Concentrația serică a magneziului și cea a zincului scad în leziunile parenchimatoase hepatice grave, fără ca din aceasta să se poată deduce concluzii diagnostice hotărîtoare.

Deși în afecțiunile hepatice cronice hidropigene, în precomă și în comă, pot apărea modificări electrolitice mai mult sau mai puțin marcate, în special ale *sodiului* și *potasiului*, ele nu au o importanță propriu-zisă în diagnosticul funcțional; tabloul clinic reflectă destul de pregnant situația critică. Determinarea repetată a concentrației serice a sodiului și a eliminării sodiului în condițiile unui aport alimentar constant (NaCl) poate permite recunoașterea, destul de precoce, a tendinței la retenție a apei, prin creșterea natremiei cu reducerea concomitentă a sodiului urinar. În cursul acestei faze, crește eliminarea urinară de *aldosteron* (concentrație sanguină, 0,01 µg/100 ml plasmă; eliminarea urinară, 0,1—10 µg/24 de ore; în funcție de conținutul în NaCl al alimentelor, de vîrstă și metoda de dozare) în ciroza hepatică compensată (normal sau ușor crescut) și în mod net în cea decompensată (peste 20 µg în urina din 24 de ore), respectiv crește conținutul în metaboliți ai aldosteronului (18-aldosteronglicuronid, tetrahidroaldosteronglicuronid (195, 205). În afară de aceasta, se instalează o hipoproteinemie și o creștere a volumului plasmatic. Aceste perturbări se pot asocia cu o insuficientă inactivare a aldosteronului la nivelul ficatului, care însă nu poate fi încă diagnosticată (vezi și p. 119).

Pentru recunoașterea tulburărilor *metabolismului apei* în afecțiunile hepatice acute și cronice [*Haberich* și colab. (55) presupun existența în ficat a unui mecanism osmoreceptor], poate fi folosită *proba cu apă de 6 ore* a lui *Kauffmann*, modificată și susținută de *Wollheim* (206).

Metoda. În ziua probei, după prealabila golire a vezicii, bolnavii primesc, pe nemîncate, la fiecare oră, cîte 150 ml de ceai slab (în total de 6 ori = 900 ml) și de fiecare dată, înainte de a-l ingera, sînt solicitați să emită urina a cărei cantitate și greutate specifică se măsoară. În cursul explorării, se respectă un repaus strict la pat și, spre deosebire de proba Kauffmann, în a doua jumătate a perioadei de examinare, picioarele bolnavului nu se mențin mai ridicate.

În punctul culminant al evoluției unei hepatite, cantitatea de urină nu depășește 500 ml în 6 ore; atunci cînd procesul inflamator hepatic este pe cale de stingere, cantitatea de lichide băută este eliminată, ca în mod normal, complet sau chiar în exces. *Wollheim* (206), *Helfferich* și *Hörlin* (68) văd în această probă chiar o posibilitate de apreciere a evoluției, deoarece reinstalarea diurezei precede scăderea bilirubinei serice. La 90% din cirozele hepatice, se constată un bilanț patologic al apei. *Dittrich, Puffer și Seifert* (27) au descris de curînd, pe baza unor biopsii comparative, un anumit paralelism între aspectul morfologic și tulburarea eliminării apei. O valoare comparativă are și proba de diluție Volhard, pe care însă unii autori nu o recomandă, din cauza cantității prea mari de lichid, care trebuie ingerat dintr-o dată.

Cantitatea de sînge circulant poate fi moderat crescută în ciroza hepatică și scăzută în hepatită. De asemenea, presiunea venoasă poate fi crescută în ciroze (în special în ciroza din staza circulatorie). Determinarea volumului sîngelui circulant sau a fluxului sanguin hepatic este posibilă din punct de vedere tehnic (15, 123, 163, 204), dar este puţin importantă în diagnosticul funcţional hepatic.

Metabolismul vitaminelor şi factorii de coagulare

Deoarece ficatul intervine în metabolismul vitaminelor fie prin depozitare, fie prin degradarea lor, leziunile hepatocelulare influenţează atît concentraţia în ser, cît şi eliminarea urinară a vitaminelor. Astfel, de exemplu, concentraţia de *vitamină* B_{12} creşte în hepatită şi în ciroza hepatică la o valoare de peste 800 µg/ml, în timp ce conţinutul hepatic în vitamină scade (∼ 1 µg/g de ţesut hepatic). În icterul parenchimatos, după administrarea de vitamină B_{12} se constată o creştere a eliminării urinare a acestei vitamine, în timp ce în icterul obstructiv, cel puţin la început, nu se observă nici o modificare. Dimpotrivă, conţinutul de *vitamină E* pare să scadă în hepatită. Din cauza labilităţii concentraţiei vitaminelor, aceste rezultate sînt însă supuse unei incertitudini prea mari, pentru ca valoarea lor în diagnosticul funcţional hepatic să poată fi confirmată. Doar testul cu vitamina A şi cel cu vitamina K au dobîndit în acestă privinţă o poziţie mai importantă.

Testul cu vitamina A

Datorită atît tulburărilor de absorbţie antrenate de staza portală, cît şi alterării funcţiei de depozitare şi de eliberare a vitaminei A, afecţiunile hepatice cronice difuze determină o scădere a excitabilităţii retiniene, deoarece vitamina A, care este transportată spre ficat sub formă esterificată, nu se liberează în ser sub formă de alcool liber (deficit de esterază). Concentraţia sanguină în vitamină A sau în caroteni nu exprimă decît o situaţie de moment şi poate să nu furnizeze nici o informaţie cu privire la deficitul efectiv de vitamină A (concentraţia vitaminei A în ser este 100—200 U.I./100 ml, iar a carotenilor de 200—300 µg/100 ml).

Dimpotrivă, *determinarea adaptării la întuneric* este mai adecvată pentru recunoaşterea deficitului vitaminic. Deoarece însă, datorită depozitelor importante de vitamină A, tulburările de adaptare se instalează numai cu o latenţă mare în timp, această metodă de diagnostic furnizează rezultate pozitive mai tîrziu decît altele. Noi am remarcat apariţia unor tulburări ale adaptării la întuneric abia atunci cînd unele sau mai multe din aşa-numitele teste hepatice prezentau deja valori patologice. Totuşi, acest examen sprijină diagnosticul şi, în plus, exprimă consecinţele la distanţă ale afecţiunii hepatice, fapt datorită căruia i se atribuie o valoare prognostică. Deoarece metabolismul vitaminei A este influenţat şi de alte afecţiuni gastrointestinale (de exemplu, sindromul de malabsorbţie), acest examen este lipsit de o specificitate convingătoare (150).

Factorii de coagulare

Leziunile celulare hepatice cronice şi acute sînt însoţite adeseori de o diateză hemoragică, cu fibrinoliză crescută şi trombopenie (scăderea sintezei factorilor de coagulare, alterarea *clearance*-ului activatorilor plasminogenului). Din această cauză investigarea *factorilor de* *coagulare* s-a dovedit importantă pentru diagnosticul funcţional. Astfel, în icterul obstructiv cresc mult antitrombina (peste 130%) şi factorii II, V, VII, VIII şi IX, pentru ca, o dată cu instalarea progresivă a leziunii hepatocelulare secundare, să revină la normal sau chiar să scadă sub valorile normale. În hepatită şi în special în formele cu evoluţie cronică, în hepatoze şi în ciroză devine evidentă tendinţa la scădere a factorilor (în primul rînd a factorului VII) ; o scădere bruscă şi persistentă, în special a fibrinogenului (factorul I), indică intrarea într-o fază critică a afecţiunii. În necrozele întinse, indiferent de origine, se realizează cele mai rapide prăbuşiri ale factorilor de coagulare (prelungirea timpului de tromboplastină, a timpului de trombină şi a celui de recalcifiere ; întîrzierea retracţiei cheagului la tromboelastografie ; testul de consum de protrombină patologic). În general, aceste devieri de la normal se desfăşoară în acelaşi sens, dar de exemplu hepatita poate evolua uneori cu modificări discordante. O diminuare progresivă a factorului V în cursul evoluţiei unei hepatite pledează pentru o transformare cirogenă. În colangită, creşterea antitrombinei pare a fi deosebit de importantă. Se recomandă însă să se evite unele interpretări diferenţiale exagerate. În concluzie, analiza factorilor de coagulare se pretează în primul rînd pentru aprecierea gradată şi prognostică a afecţiunilor hepatice (defectul de coagulare este cu atît mai mare, cu cît leziunea hepatică este mai gravă), ca şi pentru diferenţierea icterelor (203) în stadiile precoce (pentru metode vezi cap. „Sînge“).

Testul cu vitamina K

Deoarece factorii II (protrombină), VII (proconvertină), IX şi X reacţionează la administrarea de vitamină K, testul cu vitamină K. poate servi la diferenţierea icterului parenchimatos de cel obstructiv, mai puţin însă pentru evaluarea gradată a unei leziuni hepatice, deoarece sinteza factorilor de coagulare este blocată atunci cînd, din cauza acoliei, vitamina K administrată pe cale orală nu poate fi resorbită. Dimpotrivă, situaţia fenomenului de coagulare se normalizează după administrarea intravenoasă a unui preparat hidrosolubil de vitamină K (de exemplu Synka-Vit), aşa precum se poate uşor recunoaşte la controlul concentraţiei protrombinei (timpul de tromboplastină = timpul Quick). În orice caz, acest procedeu permite o apreciere numai atunci cînd valoarea pe nemîncate se află sub 70%.

Metoda. La 24 de ore după injecţia intravenoasă de 20—30 mg dintr-un preparat hidrosolubil de vitamină K, în icterul obstructiv, concentraţia protrombinei trebuie să crească cu cel puţin 15% sau chiar să se normalizeze. Dacă după prima doză de vitamină K, valoarea protrombinei nu s-a modificat, atunci se administrează intravenos sau intramuscular încă 20 mg Konakion (vitamină K_1 naturală). Dacă după următoarele 24 de ore timpul de tromboplastină rămîne nemodificat, sau chiar continuă să scadă, se poate presupune existenţa unor leziuni celulare hepatice. Dacă însă după doza de Konakion se constată o normalizare, atunci tulburarea funcţiei hepatice pare a fi mai puţin profundă. Faptul că testul cu vitamină K nu împlineşte toate aşteptările rezultă chiar din numeroasele modificări ce i s-au adus (controlul concentraţiei protrombinei la 4 ore după injectarea a 20 mg vitamină K hidrosolubilă ; verificarea concentraţiei de protrombină după administrarea timp de 4 zile a cîte 40 mg vitamină K ; administrarea unică sau repetată a unei doze de 100 mg sau mai mare de Synka-Vit., respectiv, pînă la 60 mg Konakion). În afară de factorul II, pot fi dozaţi, bineînţeles şi factorii V sau VII.

Pentru sesizarea unei suferinţe hepatice latente a fost recomandată proba de încărcare cu dicumarol sau cu tromexan (108). O cantitate de 400—600 mg din aceste preparate diminuă, se pare, chiar în leziunile hepatice uşoare, concentraţia de protrombină în decursul a 24 de ore, cu cel puţin 20% din valoarea iniţială şi reduce, mai puţin evident însă, concentraţia de globulină acceleratoare. Din cauza unor incidente posibile, aplicarea acestui test trebuie efectuată cu prudenţa necesară.

Biopsia hepatică

Biopsia face parte din cadrul metodelor exploratoare de rutină utilizate în diverse afecţiuni ale organelor interne. În diagnosticul hepatopatiilor, biopsia a căpătat, de asemenea, o importanţă covîrşitoare, deoarece unele modificări structurale pot fi deja evidente, atunci cînd aşa-numitele probe funcţionale hepatice nu permit încă afirmaţii sigure. Terapia şi prognosticul capătă astfel, în timp util, o bază solidă. Biopsiile repetate prin puncţie hepatică oferă în plus, pe lîngă constatările de ordin morfologic-static şi o apreciere dinamică a fenomenului patologic, fapt datorită căruia biopsia devine importantă şi din punctul de vedere al diagnosticului funcţional. Pentru aceasta, puncţia percutană oarbă, permiţînd controale oricît de multe, este superioară biopsiei ţintite din cursul laparoscopiei. În teritoriile de limbă germană, se preferă în general acul Menghini, faţă de acela al lui Vim-Silverman. Cilindrii de parenchim obţinuţi prin puncţie cîntăresc aproximativ 10—20 mg, au o lungime de 10 mm şi o lăţime de 1,5 mm, astfel încît fragmentul este de cele mai multe ori suficient pentru examen, luînd ca bază un diametru al lobulului hepatic de aproximativ 0,2—2 mm.

Puncţia percutană oarbă se execută la patul bolnavului ; unii autori preferă însă să o efectueze pe o masă de endoscopie. Pacientul, culcat, cu trunchiul uşor întors spre dreapta, aşază pe cap mîna dreaptă, flectînd articulaţia cotului. Astfel spaţiile intercostale sînt lărgite. Între linia axilară mijlocie şi cea anterioară (nu anterior de linia axilară anterioară), în zona de matitate hepatică maximă, se infiltrează traiectul de puncţie cu o soluţie de novocaină 0,5%. Cam după 5 minute se ataşează la acul de biopsie (Nr. 14—18, în funcţie de soliditatea ţesutului hepatic), o seringă conţinînd aproximativ 5—6 ml de soluţie fiziologică de NaCl şi după incizia prin înţeparea cu o lanţetă a pielii, acul se introduce în ţesuturi circa 1 cm. Se exprimă cam 1—2 ml din conţinutul seringii, pentru a curăţa lumenul de resturile tisulare pe care eventual le-a antrenat. Mai departe se solicită bolnavul să rămînă în poziţie de expir profund şi se pătrunde rapid în ficat, introducînd acul aproximativ 3—5 cm şi efectuînd în acelaşi timp o aspirare cu seringa. Acest moment propriu-zis al puncţiei durează numai 1 secundă. Fragmentul cilindric obţinut se păstrează pînă la prelucrare, în soluţie de formalină (1 : 8). Bolnavul rămîne în continuare culcat la orizontală cel puţin 6 ore şi este ţinut 24 de ore sub observaţie în staţionar. Unii autori recomandă ca, în cele două zile care preced puncţia, să se injecteze cîte 1 fiolă dintr-un preparat de vitamină K. Alte măsuri de precauţie sînt descrise la contraindicaţii.

În *puncţia hepatică ţintită*, acul de biopsie este introdus prin peretele abdominal imediat sub arcul costal drept, de către un ajutor, şi apoi este împins înainte, sub control laparoscopic, spre zona hepatică dorită. Biopsia ţintită prin mînerul laparoscopului, suprimă bineînţeles această puncţie suplimentară. Această metodă este avantajoasă pentru cercetarea proceselor hepatice circumscrise şi mai ales pentru faptul că permite evitarea zonelor deosebit de periculoase, traiectele vasculare, regiunea care acoperă vezica biliară şi teritoriile marginale ale ficatului. În plus, locul puncţiei poate fi observat cîtva timp şi, în caz de hemoragie, poate fi tamponat cu soluţii hemostatice (Topostasin, adrenalină 1 : 1000). *Edlich* şi colab. (32) au propus o modificare a acului de biopsie, care permite cauterizarea *per punctionem* a traiectului înţepăturii.

În afecţiunile hepatice difuze, biopsia este superioară ca valoare diagnostică aşa-numitelor probe funcţionale hepatice, crescînd substanţial certitudinea diagnosticului, în special în prezenţa unor teste patologice de labilitate a serului, greu interpretabile. Coeficientul de concordanţă se ridică în ciroza hepatică avansată la peste 90% (19,88), în timp ce, fără biopsie, el este de cel mult 85% ; în stadiile precoce, această diferenţă se accentuează şi mai mult, în defavoarea testelor funcţionale hepatice. Prin urmare, domeniul principal al biopsiei îl constituie, fără îndoială, recunoaşterea precoce a afecţiunilor hepatice difuze. Totuşi, analizele biochimice moderne permit depistarea unor tulburări ale ciclului ureei şi ale oxidării endogene a tioaminoacizilor, înaintea apariţiei modificărilor morfologice.

În diversele forme de hiperbilirubinemie intermitentă, biopsia poate permite în mod decisiv diferenţierea. Tabloul anatomopatologic este caracterizat, de exemplu, în icterul juvenil intermitent prin scăderea glicogenului nuclear, polimorfism nuclear, conţinut crescut în fier şi prezenţa unor depozite pigmentare. Modificările inflamatorii nu fac parte din tabloul patologic astfel încît, prezenţa lor, însoţită de o fibroză mai mult sau mai puţin pronunţată, permite să se presupună o hiperbilirubinemie posthepatitică. În sindromul Dubin-Johnson-Sprinz, pigmentul, ale cărui caracteristici nu sînt încă pe deplin clarificate, formează depozite grosolane ; în sindromul Rotor şi sindromul Crigler, pigmentul lipseşte. După rezultatele cercetărilor mai noi separarea sindroamelor Dubin-Johnson-Sprinz şi Rotor pare încă problematică. Deoarece depozitarea pigmentului este supusă unor influenţe individuale şi este dependentă de vîrstă, numai un cercetător cu experienţă va putea face, în aceste cazuri, o diferenţiere netă. Icterul idiopatic de sarcină (pruritul de cele mai multe ori precede icterul !), prezintă tabloul unei hepatoze colestatice (trombi biliari), fără semne inflamatorii, asemănător celui din icterul medicamentos, care poate evolua însă cu eozinofilie periportală şi, în cazuri grave, chiar cu necroză celulară şi depozitare crescută de pigment (de exemplu, în abuzul de fenacetină). Uneori, (în stadiile avansate) din cauza asemănării morfologice, delimitarea faţă de o hepatită cu caracter colestatic nu este uşoară. În ciroza hepatică, conţinutul în fier este adeseori crescut (în hemocromatoză chiar excesiv), în special în celulele Kupffer, dar el poate creşte în mod pasager şi după transfuzii şi afecţiuni hepatice inflamatorii. În diagnosticul unui „ficat cicatriceal" pot da greş atît aşa-numitele teste funcţionale hepatice, cît şi puncţia percutanată ; clarificarea nu o poate face, în aceste cazuri, decît laparoscopia. Prudenţa în interpretare este indicată, între altele, în cazul unui fragment insuficient, pînă la 15% din cazuri (136, 137), sau în puncţia făcută într-o zonă marginală (fibroză). Este necesar să se poată vedea bine doi lobuli şi două cîmpuri portale. În leziunile hepatice granulomatoase sau în invadarea metastatică, biopsia ţintită este superioară biopsiei oarbe, percutanate.

Rezultatele cercetărilor clinice sînt sprijinite de observaţiile lui *Federlin* şi *Sandritter* (36), care, examinînd comparativ cilindri de puncţie şi fragmente mai mari excizate din lobul drept al ficatului, au constatat (pe 130 de analize de secţiuni) în 76,9% din cazuri modificări concordante, în 16,1% doar discrepanţe neînsemnate (conturare mai accentuată a modificărilor în materialul de excizie) și numai în 7% lipsă de concordanță. Rezultate asemănătoare au fost obținute și în seria examinată de *Waldstein* și *Szanto* (189). Examinarea materialului obținut prin biopsie evidențiază însă frecvent și reacții hepatice mezenchimale și parenchimatoase, secundare altor boli, ceea ce poate duce la greșeli de interpretare. De asemenea, necrozele circumscrise, granulomatozele și procesele învecinate zonei hilare sau fosei veziculei biliare (de exemplu, colangiohepatită) nu pot fi în nici un caz sesizate cu suficientă regularitate, astfel încît o constatare negativă la biopsie nu exclude totdeauna o afecțiune hepatică.

Indicațiile puncției hepatice percutanate sînt reprezentate de afecțiunile hepatice difuze (hepatită și ciroze hepatice), de controlul evoluției acestora, de diagnosticul diferențial al unui icter și de hepatomegaliile cu etiologie neclară. În anumite limite (deoarece stabilirea diagnosticului nu este totdeauna posibilă prin biopsie) constituie indicații și : afecțiunile granulomatoase ale ficatului (de exemplu, boala Boeck, lupusul eritematos, boala Hodgkin, tuberculoza), periarterita, metastazele hepatice, carcinomul primitiv al ficatului, afecțiuni ale sistemului hematopoietic (leucemie), amiloidoza, tezaurismozele.

Contraindicațiile sînt următoarele : posibilitatea diseminării agenților patogeni sau declanșării unei hemoragii și a unei biliragii (în cazul unei obstrucții mecanice de lungă durată a căilor biliare, cu stază retrogradă) ; prezența unei staze cardiace relativ importante ; sindrom Budd-Chiari ; diateză hemoragică (valoarea protrombinei sub 60%, trombocite sub 80 000 ; prelungirea timpului de sîngerare și coagulare ; trebuie verificate sistematic înainte de fiecare puncție !) ; suspiciunea unui abces hepatic, a unei echinococoze hepatice, a unor chisturi și hemangioame hepatice ; existența unei colangiolite, a unei hipertensiuni portale relativ marcate, cu și fără ascită ; emfizem pulmonar excesiv, cu deplasarea în jos a ficatului ; abces subdiafragmatic. Complicațiile sînt reduse, în caz de experiență suficientă și de respectare a contraindicațiilor, dar au fost totuși comunicate și cazuri mortale. *Thaler* (181) cifrează procentul incidentelor la 0,11%. Examenul prealabil al abdomenului și radiografia toracală prealabilă și ulterioară pot reduce mult procentul complicațiilor.

Detalii cu privire la procedeu și date referitoare la interpretarea constatărilor se găsesc în lucrările publicate de *Kalk, Wildhirt* și *Burgmann* (88), *Popper* (136, 137), *Menghini* (119), *Güthert* (52), *Selberg* (171), *Wepler* (193), *Bartelheimer* (6).

Un pas important în diagnosticul funcțional îl constituie prelucrarea histochimică și enzimologică a materialului de puncție, așa cum demonstrează primele rezultate ale cercetărilor lui *Schmidt* și colab. (162), *Matthes* (117), *Popper* (136, 137), *Joske* (86), *Pagliaro* și colab. (132). Prin aceasta pot fi recunoscute deja diferențe biochimice între țesutul hepatic normal și hepatoame incipiente cu modificări minime (de exemplu, stadiile cele mai precoce ale inflamației sau malignității).

În hepatoza colestatică, acești autori au constatat creșteri ale următoarelor enzime: LDH, hexokinază, ALD, TGP, TGO și altele. Și hepatita evoluează cu un model patologic histoenzimologic asemănător, care se normalizează o dată cu vindecarea afecțiunii, dar care, în evoluția cronică, persistă sau chiar se accentuează. Și în colangită apar modificări asemănătoare și chiar în steatoza hepatică evidentă activitățile acestor enzime, mai puțin acelea ale TGP și TGO, sînt crescute (glicoliză crescută). Un puseu necrotic mai intens duce însă la o scădere a enzimelor. După *Hers* (71), se reușește chiar o diferențiere a glicogenozelor prin cercetarea enzimelor, care scindează maltoza și glicogenul. Cercetările, care se pot efectua pe omogenatul tisular cu testul optic al lui *Warburg*, fluorometric sau cu substanțe marcate (^{14}C), nu pot fi introduse încă în diagnosticul funcțional de rutină, din considerente diverse. În viața postnatală, defectul pare a consta în limitele de variație ale metodei, datorită conținutului de sînge din organ (182). De curînd, *Schön* și colab. (167) au studiat tipul de acizi grași din materialul de biopsie hepatică. După datele cercetărilor biochimice și electronooptice, este vorba în mod predominant de grăsimi neutre, care sînt depozitate, mai puțin datorită diminuării oxidației (funcție mitocondrială), cît mai ales din cauza lezării reticulului endoplasmatic granular, responsabil de sinteza proteinelor; în orice caz, leziunea și retenția grăsimilor nu sînt totdeauna în corelație directă. Steatoza hepatică evidentă clinic, de exemplu din alcoolismul cronic, din diabet (în special în diabet la vîrstnici), din anemie, din hiperinsulinism, din hipercorticism, și din toxicoze (și din gestoze), din boli infecțioase cronice (de exemplu, în tuberculoză), după rezecția gastrică tip Billroth II sau din obezitatea alimentară, aparține tipului central (107).

În interpretarea clinică ar trebui luat în considerație faptul că cilindrul obținut prin biopsie nu este decît imaginea unui moment al evoluției funcționale dinamice a procesului de depozitare a grăsimilor și de dispariție a lor. Pe 3 000 de puncții, *Dittrich* și *Seifert* (28) au constatat steatoza hepatică în 290 de cazuri, care puteau fi atribuite în proporție de 49% abuzului de alcool, de 11,4% diabetului și, respectiv, de circa 8%, alimentației deficitare sau supraalimentației; din 105 cazuri de steatoză hepatică, constatate prin biopsie, la 58 era prezentă o stare metabolică diabetică (testul cu tolbutamid), cu obezitate generală (95). Din observațiile histochimice făcute pe preparatele microscopice, *Petzold* (134) conchide asupra unei evoluții nefavorabile sau de lungă durată a bolii, atunci cînd activitățile fosfatazelor tisulare, alcaline și acide, ca și ale citocromoxidazei din țesutul conjunctiv și din parenchim sînt crescute și nu prezintă tendință la retrocedare (ciroză hepatică și hepatită cronică). Deoarece fosfatazele participă la formarea țesutului conjunctiv (din care cauză sînt depozitate în special în celulele Kupffer, în celulele pereților capilarelor sinusoide și în zona canaliculelor), activitatea lor intensă evoluează cu o creștere a gammaglobulinelor serice. Este posibil ca și analiza proteinelor din materialul obținut la biopsie să aducă date suplimentare, deoarece în omogenatul tisular se pot observa tulburări fine, înainte ca constantele sanguine se devieze în zone patologice; indicații cu privire la metodă și date de literatură se găsesc în lucrările lui *Müting* (122) și *Licht* (110). Astfel, creșterea hidroxiprolinei și a acidului dezoxiribonucleic ar indica ireversibilitatea transformării cirotice, iar evidențierea histochimică a depozitării pericolangiolare și periportale a mucopolizaharidelor, ar permite aprecierea evolutivității fibrozei și cirozei (24, 79). Autoradiografia cu timidină marcată permite în plus să se facă o părere asupra metabolismului celular în inflamație și necroză. Interesant este faptul că dehidrogenaza acidului succinic rămîne deosebit de activă în vecinătatea ramificațiilor portale, chiar și în cazul formării de pseudolobuli. Valoarea diagnostică a biopsiei poate fi încă extinsă prin examinarea bacteriologică a materialului de puncție. Este posibil ca și determinarea sintezei glicuronidului în cilindrul hepatic incubat să constituie încă un pas înainte.

În evaluarea examinărilor histologice, histochimice și enzimologice ale materialului obținut prin biopsie, trebuie însă avut în vedere, în ceea ce privește atît constatările pozitive cît și cele negative, că un singur fragment cilindric de țesut hepatic poate să nu fie reprezentativ nici calitativ și nici cantitativ pentru întregul organ și că, în principiu, atît modificările morfologice generalizate (de exemplu, inflamația, necroza), cît și fenomenele funcționale sau fiziologice (de exemplu colereza, irigația sanguină) nu sînt distribuite uniform în tot organul.

Laparoscopia, care s-a dovedit utilă pentru recunoașterea și urmărirea evoluției unor afecțiuni hepatice, nu este o metodă diagnostică propriu-zis funcțională. Indicațiile, contraindicațiile și modul de efectuare a laparoscopiei, inclusiv a biopsiei țintite au fost descriste de *Kalk, Wildhirt* și *Burgmann* (88). Pentru controlul evoluției este adecvată înregistrarea constatărilor prin fotoendoscopie.

Examinări diverse

Palparea și percuția constituie metode utile pentru a se aprecia mărimea ficatului, gradul de ascuțime al marginii lui, suprafața și consistența. De aci se pot deduce concluzii diagnostice și prognostice deosebit de valoroase, luînd în considerație totodată și starea splinei.

Calculul direct al greutății ficatului *in vivo,* așa cum l-a propus *Fiorioli* (37) este de prisos, deoarece față de metodele de examinare clinică amintite nu aduce nimic în plus.

Unele afecțiuni ale tubului digestiv, de exemplu polipoza, ca și acantoza nigricans, evoluează cu *modificări cutanate* și *semne exterioare* atît de tipice, încît suferința de bază poate fi ușor recunoscută. În afecțiunile hepatice, fenomenele cutanate sînt deosebit de pregnante, dar ele nu posedă nici specificitate hepatică și nici posibilități de valorificare propriu-zisă în diagnosticul funcțional. Sînt de menționat: eritemul palmar, așa-numitele steluțe vasculare, albirea unghiilor (decolorare albicioasă, lipsită de luciu a întregii suprafețe a unghiei), suprimarea sau reducerea pilozității sexuale secundare (semnul Chvostek) cu dispariția ondulației pilozității pubiene, aspectul de bancnotă al pielii, depozitele pigmentare sub formă de pete brune-gălbui și hiperpigmentarea din porfiria hepatică (uneori cu hipertricoză locală), culoarea brun-cenușie, ca ardezia, a pielii în hemocromatoză, purpura hemoragică și psoriazisul vulgar (foarte discutat după unele cercetări recente). Nu rareori, în afecțiunile hepatice cronice, se mai constată în plus și degete în „bețe de toboșar“, ginecomastie, tumefiere parotidiană, temperatură cutanată ridicată (minut-volum crescut), leziuni de grataj (prurit), limbă roșie și lăcuită și dilatația venelor de circulație colaterală (de exemplu, cap de meduză, hemoroizi).

Cercetarea metabolismului *estrogenilor* rămîne de interes limitat (eliminarea estrogenilor în ciroză nu este crescută). În ciroza hepatică, nici chiar dozele mici de benzoat de estradiol (0,3 mg/zi) nu mai pot fi inactivate, astfel încît ele nu cresc eliminarea 17-cetosteroizilor în urină. Considerații asemănătoare sînt valabile și pentru *testosteron,* în afecțiunile hepatice grave eliminarea cetosteroizilor, ca metaboliți ai testosteronului, în bilă și urină fiind scăzută și crescînd numai într-o măsură neînsemnată, în raport cu normalul, după administrare de testosteron. *Tiroxina* marcată cu ^{131}I este descompusă cu întîrziere cînd există leziuni parenchimatoase hepatice. Concentrația totală a 17-hidroxicetosteroizilor (normal: în plasmă ~ 54 μg%; în urină ~ 12 mg/zi, cu variații în funcție de vîrstă și sex) este scăzută în ciroza hepatică cu 30—50% față de normal, iar catabolizarea cortizolului este diminuată (188).

În *staza portală* (prin bloc pre-, intra- sau posthepatic), circulația sanguină în sistemul venos portal este redusă, așa cum se poate demonstra prin determinarea vitezei de scurgere din intestin a soluției de Na ^{131}I, introdusă în lumenul intestinal. Deși afecțiunile hepatice avansate pot împiedica absorbția alimentelor, ducînd la steatoree și azotoree, nu se pot deduce din aceasta concluzii speciale de diagnostic funcțional, dată fiind pluralitatea etiopatogenică a sindromului de malabsorbție. În aceste cazuri, nici alte metode de examinare, cum sînt colorimetria, bilanțurile, examinările cu izotopi etc., nu aduc totdeauna o clarificare deplină.

Demling (25) a descris o modalitate simplă pentru obiectivarea aproximativă a hipertensiunii portale.

Cu un rectoscop modificat se măsoară intensitatea presiunii care este suficientă pentru anemierea capilarelor unui fragment de mucoasă rectală. Sînt considerate patologice valorile mai mari de 130 mm H_2O.

Măsurarea presiunii portale pe cale sîngerîndă (valoarea normală pînă la 300 mm H_2O) în varicele esofagiene pare prea riscantă ; efectuată în venele dilatate din peretele abdominal această determinare ar fi mai puțin periculoasă, dar și mai puțin demnă de încredere. Fotografierea în infraroșii a peretelui abdominal pentru recunoașterea precoce a unui desen venos mai accentuat nu prezintă, după *Renger* și colab. (140), nici un avantaj. Presiunea splenică crește, de asemenea, în hipertensiunea portală (limită normală, 200 mm H_2O) ; noi efectuăm măsurătoarea presiunii, sistematic, înaintea fiecărei splenografii (teste de coagulare sanguină normale !) în colaborare cu Institutul de radiologie. Determinarea presiunii din venele suprahepatice cu ajutorul unui cateter introdus prin vena cubitală ne furnizează, de asemenea, informații asupra presiunii portale (presiunea medie la normal în vena suprahepatică blocată variază între 120 și 150 mm H_2O) (123).

Marea dispersie a rezultatelor obținute pentru timpul de circulație cu eter intraduodenal (1—2 ml eter intraduodenal), limitează utilitatea acestui examen și numai devierile considerabile de la normal permit suspiciunea unui obstacol în circulația sanguină, ca urmare a unui bloc hepatic. Intervalul de timp dintre aplicarea intraduodenală a eterului și apariția mirosului tipic în aerul expirat este la normal, de circa 50 de secunde ; în hipertensiunea portală el se apropie de dublul acestei valori. *Grabener* și *Paumgartner* (50) au propus recent utilizarea hidrogenului gazos pentru determinarea valorilor circulației enterohepatice.

Pentru evaluarea *eficienței funcționale a șunturilor*, atît după operație, cît și în varicele esofagiene, se poate recurge la proba de încărcare cu amoniac (vezi p. 317). *Boller* și *Deimer* (17) au imaginat o probă mai complicată, mai riscantă, dar mai sensibilă.

În prezența unei șuntări mai importante a circulației portale, după o injecție intrasplenică de adrenalină 1/10 mg, tensiunea arterială periferică crește în decurs de 3 minute, în timp ce în cazul unui pasaj hepatic normal, această creștere nu apare. Un test cu adrenalină pozitiv și o presiune intrasplenică sub 250 mm H_2O pledează pentru un bloc prehepatic cu circulație colaterală suficientă ; dimpotrivă, în cazul asocierii concomitente a unei probe cu adrenalină negative cu o presiune splenică crescută, este vorba de o hipertensiune portală datorită unui obstacol în circulația hepatică cu dezvoltare redusă, respectiv nulă a căilor venoase colaterale.

În caz de șunt portocav deschis, fructoza sanguină crește mult după proba de încărcare orală.

Examinarea lichidului de *ascită* își găsește uneori utilitatea în afecțiunile hepatice pentru considerații de diagnostic diferențial. Conținutul total în proteine este sub 3 g%, datorită transsudației, care se află pe primul plan, dar poate crește peste această limită după tratamente deshidratante intense. Proteinograma corespunde aceleia din plasmă și prezintă modificări procentuale comparabile; se pare însă că, adeseori, cantitatea relativă de albumine și, mai rar, aceea a α_1-lipoproteinelor, sînt puțin mai ridicate decît în sînge. Această observație este valabilă și pentru imunoelectroforeză. Ionograma corespunde, în esență, aceleia a electroliților din ser (K și Cl sînt de cele mai multe ori ceva mai crescuți în lichidul de ascită); același lucru este valabil și pentru activitățile enzimatice și concentrațiile altor constante sanguine. În ascita carcinomatoasă însă, activitatea totală, de exemplu a LDH, este mai mare decît în ser. Concentrația mucoproteinelor atinge, în medie, 32 mg% în ciroza hepatică și 132 mg% în carcinomatoza peritoneală (126).

Electroencefalograma poate prezenta devieri patologice în afecțiuni hepatice acute sau cronice; nu există însă vreo corelație directă cu gravitatea afecțiunii. *Guggenheim* și colab. (53) văd în proba cu morfină (8 mg s.c.) o modalitate pentru sesizarea precoce a encefalopatiilor latente sau precomatoase. În acest caz pot servi pentru diagnostic și recunoașterea semnelor clinice de encefalopatie sau testul scrisului.

Este posibil ca hepatograma cu ultrasunete să reprezinte o nouă metodă pentru recunoașterea unor diferențe în structurile intrahepatice (metastaze, chisturi).

Diagnosticul hepatic poate fi completat prin diverse *procedee radiologice* (4): splenoportografie, flebografie retrogradă a venelor suprahepatice, arteriografie hepatică, hepatografie cu izotopi. Irigația sanguină, dimensiunile, defectele de umplere și de formă ale organului ca și acelea ale sistemului său de canale pot fi destul de clar reprezentate, facilitînd diagnosticul unor procese expansive sau distructive circumscrise. Prin arteriografia hepatică, se pot obține imagini destul de sugestive ale unor tumori hepatice (hipervascularizație în buchet, dar și comprimare) sau ale unor chisturi și abcese hepatice (împingerea și elongația vaselor). Pentru diagnosticul funcțional hepatic propriu-zis servește evidențierea distribuirii și a eliminării substanțelor marcate (hepatogramă cu izotopi, vezi p. 315).

Nu există criterii deosebite pentru *diagnosticul funcțional hepatic preoperator*. În cazul unei leziuni hepatice dubioase și în absența unei indicații vitale pentru o intervenție imediată, ar trebui întreprinsă o analiză funcțională hepatică amănunțită, deoarece de rezultatul acesteia depinde eventual alegerea felului narcozei (190). Rezultatele unei anastomoze portocave sînt cele mai bune în ciroza compensată, cu o bilirubinemie sub 2 mg%, cu transaminaze normale sau doar puțin crescute (sub 80 mU/ml), cu o retenție de bromsulfaleină sub 25% (la 45 min.),

TABELUL XXXVII

Caracterele diferențiale clinice ale icterului
(+ = crescut; N = normal; — = scăzut)

		Icter parenchimatos (icter intrahepatic)	*Icter obstructiv (icter posthepatic)*	*Icter hemolitic (icter prehepatic)*
Prodrome		Dureri în membre Tulburări gastro-intestinale	Colici Debut insidios	Episoade icterice (din copilărie) fără tulburări subiective
Aspectul icterului		Rubinic (roșu-gălbui)	Verdinic (verde-gălbui)	Flavinic (galben)
Febră		+ (de cele mai multe ori scade o dată cu debutul icterului)	+ (urmează după debutul icterului)	N (uneori, în momentul culminant al crizei)
Prurit		N+ (de cele mai multe ori după o evoluție mai îndelungată)	+ (după o evoluție mai îndelungată + +)	N
Scaune		Numai rareori și în mod trecător sînt acolice	Acolice	Bogate în pigment
Suc duodenal		Eventual, decolorat în mod trecător (1—2 zile); de cele mai multe ori nu se poate declanșa reflex	Decolorat Nu se elimină BSP	Bilă pleiocromă, de cele mai multe ori reflex foarte net
Starea abdomenului	Palparea ficatului	Consistența ++ Moderat mărit Durere la presiune Marginea rotunjită	Consistență + (+) Ferm, marginea la început încă ascuțită	N (+)
	Aspectul laparoscopic al ficatului	Roșu pînă la verde-gălbui Suprafața netedă	Verde Suprafața netedă	Fără particularități
Vezica biliară (laparoscopie)		Flască, eventual mărită	Mărită, destinsă (îngroșare a peretelui, deformări)	N (pleiocromă)

TABELUL XXXVII (continuare)

	Icter parenchimatos (icter intrahepatic)	*Icter obstructiv (icter posthepatic)*	*Icter hemolitic (icter prehepatic)*
Vezica biliară (radiologic)	Colecistografie palidă sau negativă	Colecisto- și colangiografie palidă sau negativă (calculi)	Colecisto- și colangiografie pozitivă (calculi)
Regiunea vezicii biliare (la palpare)	N	Durere la presiune, eventual, semnul Courvoisier	N
Splina	+	N	++
Stomac-duoden (radiologic)	Eventual tulburări de tonus	Eventual deplasare și compresiune a cadrului duodenal, zona papilară evidentă cu defect de umplere	N

cu un metabolism normal al apei și electroliților, fără ascită, cu o concentrație a albuminelor serice peste 3 g% și cu o comportare normală a coagulării sanguine (valoarea timpului de protrombină peste 60%).

Testele funcționale sînt supuse, pe lîngă influențele individuale și de metodă, acelora ale unor *factori terapeutici perturbanți*, influențe care, pînă acum, nu sînt cunoscute decît pentru cîteva substanțe și care, în plus, nu apar cu regularitate. Nu se poate stabili cu suficientă certitudine în ce măsură abaterile de la normal produse în acest fel sînt dependente de doză, au o cauză extrahepatică sau necesită, din principiu, o leziune organică preexistentă. Anticoncepționalele, citostaticele și anabolicele măresc concentrația TGP și a FA și cresc retenția de BSP. Glicocorticosteroizii produc modificări atît pozitive cît și negative (118). La vîrstnici există, în general, un nivel mai scăzut de activitate enzimatică și o anumită modificare a profilului izoenzimelor (40). În hipertireoză, ca și după administrare de tiroxină, se poate observa o creștere a activității GLDH mitocondriale. Chiar și influențele alimentare își pot exercita efectele asupra sintezei enzimelor și proteinelor, în tulburările funcționale hepatice mai marcate (ciroză hepatică), o dietă bogată în proteine favorizează creșterea transaminazelor și modifică — în orice caz într-o măsură insignifiantă — labilitatea serului, în timp ce foamea și alimentația deficitară determină o sărăcire în glicogen a ficatului, cu o degenerescență grasă concomitentă și o comportare enzimatică variabilă (183). Despre efectele inhibante asupra excreției bromftaleinei ale diferitelor substanțe vezi p. 312.

Fără îndoială că acest spectru al factorilor condiționați de tratament, care impietează asupra testelor funcționale mai poate fi lărgit. Trebuie să se țină seama de aceste influențe, fără însă a le supraaprecia.

TABELUL XXXVIII

Caracterele diferenţiale biochimice ale icterului (în stadiul precoce)
[+ = crescut ; N = normal ; – = scăzut ; ( ) = dubios]

	Icter parenchimatos	*Icter obstructiv (benign/malign)*	*Icter hemolitic*
Tablou sanguin	Mono-limfocitoză (virocite)	(leucocitoză, anemie)	Anemie, anizocitoză, poikilocitoză, policromazie, reticulocitoză
Serologie	(Heterohemaglutinine, aglutinine la rece)	N	(Autohemolizine)
Viteză de sedimentare a hematiilor	N (+)	+ pînă la +++	N (în anemie intensă +)
Rezistenţă eritrocitară	N	N	De cele mai multe ori începe sub 0,5% NaCl
Urobilinurie	+++	–	++
Urobilinogenurie	În momentul culminant, eventual –	În obstrucţia necomplicată N	(Stercobilinogen)
Bilirubinurie	++	+ (++)	N
Banda Weltmann	(–)	N	N
Reacţia Takata (Mancke-Sommer)	N (+)	N	N
Testul cu timol	+	N (+)	N
Testul BSP (bilirubinemie sub 2 mg%)	+	N (+)	N
Testul BSP în sucul duodenal (excreţia bilei hepatice)	N (sau micşorat)	–	N
Fier seric	+++ (> 150 µg%)	(+)	+
Cupru seric	(–)	++ (> 170 µg%)	N
Factori de coagulare (I, II, V, VII, IX)	–	+	N
Testul cu prednisolon	+	N	N
Biopsie	Necroză Activarea mezenchimului Infiltrate celulare	Stază biliară	Depozitare de Fe, Pigmenţi
Aminoacizi (de ex. leucină, tirozină)	Precomă (+) Comă +	N	N
Bilirubinemie	+ pînă la +++ (hepatită anicterică !)	+ pînă la +++	+ pînă la ++ (B. indirectă)

TABELUL XXXVIII (continuare)

	Icter perenchimatos	*Icter obstructiv (benign/malign)*	*Icter hemolitic*
GPT GOT	+++	+ pînă la ++	N
SODH	++	N (pînă la +)	N
LDH	+	N (pînă la +)	++
PFA	+++	N (pînă la +)	N
OCT	++	+++	N
LAP	+	++	N
Fosfataza alcalină	+ (de cele mai multe ori < 10 mMol/U)	+ (de cele mai multe ori > 10 mMol/U)	N
Globuline	αN	N (+)	N
	β (+)	(+)	N
	γ N (+)	N (+)	N

În circa 20—30% din cazuri, diagnosticul funcțional hepatic uzual nu este concordant, în ciuda prezenței unei leziuni hepatice de indiferent ce etiologie (19, 51, 88, 198, 199, 200), deoarece rezerva funcțională este suficientă pentru a realiza o compensare. Exactitatea diagnosticului poate fi crescută prin laparoscopie și biopsia hepatică ; nu trebuie omisă nici posibilitatea de a crește sensibilitatea așa-numitelor probe funcționale hepatice prin măsuri simple și lipsite de pericol. Ca exemplu, poate servi cercetarea urobilinogenului din urină după un efort fizic de două ore (ridicare din pat, plimbare) ; în faza posthepatitică cu regenerare incompletă se poate declanșa astfel o urobilinogenurie. De asemenea, proba de încărcare cu galactoză poate da din nou valori patologice. *Südhof, Kuhlmann* și *Kapinski* (187), ca și *Pezold* și *Kessel* (135), au observat uneori la bolnavii hepatici, după o activitate fizică, o retenție patologică de bromsulfaleină, probabil ca urmare a irigației sanguine diminuate a ficatului, dar *Schleusing* (156), *Kutt* (105), și *Rittler* (148, 149), nu au confirmat aceste constatări. *Kinzlmeier, Wolf* și *Henning* (90) au remarcat chiar o creștere a *clearance*-ului radio-roz-bengalului, după travaliu fizic, ceea ce ar pleda în favoarea unei irigații sanguine mai bune. Nici asocierea la testul cu BSP a injectării de metionină-colină sau de coleretice nu a adus o amplificare concludentă a capacității diagnostice în leziunile hepatice latente, deoarece valorile obținute au o zonă de dispersie foarte mare chiar la același pacient. Într-o afecțiune hepatică încă activă, transaminazele pot reacționa la activitatea fizică sau la febră (provocată, de exemplu, prin injectare de Pyrifer). *Otto, Schmidt* și *Schmidt* (131) au observat la 22 de studenți sănătoși, după un efort fizic de cinci ore la 50 watt, o creștere a activității diverselor enzime ; în cercetări ergometrice de durată mai scurtă, nu au apărut însă devieri

Principalele caractere biochimice
[+ = crescut ; – = scăzut ;

	Bilirubinurie	Urobilinogenurie	Bilirubinemie	Albumine	Globuline α	Globuline β
Stadiul acut al hepatitei	++	++(–)	++	0 (–)	0 (–)	(+)
Ciroză hepatică	(+)	+ (şi porfirină)	(+)	–	(–)	+
Colestază intrahepatică (ex. : icter medicamentos şi de sarcină)	++	++	++	0 (–)	0 (+)	0
Colangiohepatită (colangiolită)	(+)	(+)	(+)	0	+	(+)
Colangită, colecistită	(+)	(+)	(+)	0	+(++)	(+)
Carcinom hepatic Metastaze hepatice (întinse)	(+)	0(+)	0 (+)	–	+	0 (+)
Ficat de stază	(+)	+	0 (+)	0	0	0 (+)

patologice sigure. Testele funcţionale hepatice, combinate cu anumite probe de încărcare pot indica, atunci cînd ies pozitive, o tulburare funcţională hepatică latentă, dar un rezultat negativ nu pledează în nici un caz pentru un ficat intact din punct de vedere funcţional şi morfologic. Pentru aceasta lipsesc încă teste precis definite şi reproductibile.

În ciuda tuturor progreselor cercetărilor biochimice, diagnosticul diferenţial al diferitelor afecţiuni hepatice va pricinui şi de acum înainte dificultăţi uneori considerabile, aşa cum, de exemplu, o demonstrează aproape zilnic diagnosticul diferenţial al sindromului icteric. Numeroase teste funcţionale expuse nu aduc totdeauna o clarificare suficientă, nu

TABELUL XXXIX

ale diverselor afecțiuni hepatice
Ø = normal; ( ) = dubios]

	Enzime					Testul BSP (bilirubină) <2 mg %)	Factorii coagulării
γ	TGP/TGO	LDH	OCT	LAP	FA		
Ø (+)	+++	+	++	Ø (+)	+	+	–
++	+ (Ø)	Ø (+)	Ø (+)	Ø (+)	(+)	+++	–
Ø (+)	+ pînă la +++	++	+	Ø (+)	+++	++	(–)Ø(+)
+	++	+	+(++)	(+)	+++	(+)	(+)
+	Ø (+)	Ø (+)	++	(++)	++	Ø	(+)
+	Ø+	(+)	Ø	Ø (+)	(+)	Ø (+)	Ø (+)
Ø (+)	Ø+	Ø (+)	Ø	Ø	Ø	(+)	Ø (+)

atît în cazul unor tablouri patologice clasice, cît mai ales în cazurile importante aflate la limita posibilităților de diagnostic .Din această cauză, clinicianul va trebui să aprecieze în mod deosebit de critic modificările biochimice minime, deoarece cauzele cele mai diverse pot determina modificări morfologice și fiziopatologice de același tip. Numeroasele teste nu vor constitui un mijloc complementar util pentru diagnosticul funcțional hepatic decît pentru acela, care și le apropie pe baza unor considerații logice și obiective.

Tabelele XXXVII—XL vor să ușureze diferențierea diverselor afecțiuni hepatice și a simptomelor lor. Acestui mod de prezentare îi sînt

TABELUL XL

Caracterele diferenţiale ale hiperbilirubinemiei congenitale şi dobîndite (exceptînd anemia hemolitică) (+ = crescut ; N = normal ; — = scăzut)

	Hiperbilirubinemie posthepatitică (H.p.) Icter Meulengracht (M)	Sindrom Dubin-Johnson	Sindrom Rotor	Sindrom Crigler
Cauză	Tulburare în captarea bilirubinei	Tulburarea în excreţia bilirubinei		Deficit de glicuroniltransferază
Dureri în regiunea hepatică	(+)	+ (N)	N	N
Ficat sensibil la palpare	(+)	N (+)	N (+)	N
Hepato- sau splenomegalie (S=splină; F=ficat)	M (S şi F 0) H.p. [F+ — ; S (+)]	F (+) S (+)	F (+) S (+)	FN (+)
Bilirubină indirectă (neconjugată) în ser (rareori peste 5 mg%)	+	+	+	++
Bilirubină directă (conjugată) în ser	N	+	+	N
Bilirubinurie	N	N (+)	N (+)	N
Urobilinogenurie	N	+	N (+)	—
Testul cu timol	N	N (+)	N	—
Fosfataza alcalină	N	N	N	—
Testul BSP (creşterea retenţiei abia după 60 min.)	N	+	+	—
Biopsie hepatică (pigment în depozite grosolane)	N	+	N (+)	N
Proba de încărcare cu bilirubină	+	(+) creştere tardivă	(+)	—
Colecistografie	N	N (colecistografie neg. eliminarea substanţei de contrast întîrziată)	N	

desigur inerente toate deficienţele unei schematizări, deoarece criteriile cantitative, calitative şi individuale rămîn mai mult sau mai puţin neluate în consideraţie ; însă, ca elemente de orientare în diagnosticul special al bolnavilor, aceste rezumate sub formă de tabele au totuşi o oarecare valoare.

Bibliografie

1. *Abderhalden, R.:* Klinische Enzymologie. Thieme, Stuttgart, 1958.
2. *Amelung, D.:* Fermentdiagnostik interner Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, 1964.
3. *Ammon, R., W. Dirscherl:* Fermente, Hormone, Vitamine, Bd. I. Thieme, Stuttgart, 1959.
4. *Anacker, H., F. Morino, J. Rösch, W. Schumacher, A. Zuppinger:* Röntgendiagnostik der Leber. Springer, Berlin 1959.
5. *Arnold, H., A. Delbrück, F. Hartmann:* Beitrag zur Biochemie einer experimentellen Lebercirrhose. Dtsch. Arch. klin. Med. 209 (1963), 92.
6. *Bartelheimer, H., W. Block, F. Höring, W. Masshoff, H. Remmer, U. Ritter:* Cholecystitis und Cholangitis. Dtsch. med. J. 13 (1962), 239.
7. *Baumgärtel, T.:* Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlage der Ikterusforschung. Thieme, Stuttgart 1950.
8. *Beck, K., E. Richter:* Über die Glukuronsäureausscheidung im Harn nach Mentholbelastung bei Hepatitis und Verschlussikterus. Med. Klin. 57 (1962), 511.
9. *Beck, K., H. Schubothe, G. Baumann:* Über die Störungen der Glucuronidbildung. Klin. Wschr. 40 (1962), 1041.
10. *Becker, K.:* Untersuchungen zur Bestimmung des Blutammoniakgehaltes. Diss., Hamburg 1959.
11. *Beckmann, K.:* Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege. In: Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. III/2, hag. von v. Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegk. Springer, Berlin 1953.
12. *Belkin, G., H. Conn:* Blood ammonia concentration and bromsulfalein retention. New Engl. J. Med. 260 (1959), 530.
13. *Bergmeyer, H. U.:* Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim 1962.
14. *Bloor, W.:* Oxydativ determination of phospholipoid (lecitin and cephalin) in blood and tissue. J. biol. Chem. 82 (1929), 273.
15. *Bock, H., K. Graf, H. Hensel:* Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung. Klin. Wschr. 35 (1957), 487.
16. *Bodansky, O.:* Recent advances in parenteral fluid therapy. Amer. J. med. Sci. 216 (1949), 567.
17. *Boller, R., E. Deimer:* Erfahrungen mit der erweiterten splenoportographie. Z. Gastroent. 1 (1963), 146.
18. *Bolt, W., G. Lehnert, D. Szadkowski:* Leberfunktionsprüfung mittels Radiodiodrast. Med. Klin. 56 (1961), 1316.
19. *Brühl, W.:* Leber- und Gallenwegserkrankungen. Thieme, Stuttgart 1966.
20. *Brugsch, J.:* Über einfache Techniken zur quantitativen Untersuchung auf Porphyrine und Porphyrinvorstufen. Mat. med. Nordmark 13 (1961), 425.
21. *Bücher, T., W. Luh, D. Pette:* Einfache und zusammengesetzte optische Tests mit Pyridinnuclectiden. În: *Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch* der physiologisch- und patologisch chemischen Analyse, ed. a 10-a, vol. VI, sub red. Lang, K., E. Lehnartz, Springer, Berlin 1964.
22. *Cantarow, A., C. Wirts, W. Snape, L. Miller:* Excretion of bilirubin and bromsulfalein in bile. Amer. J. Physiol. 154 (1948), 211.
23. *Creutzfeld, W., K. Wille, H. Kaup:* Intravenöse Belastung mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 2189.

23 a. *Dahl, P., H. Uthgenannt:* Über Methodik und Wert der Leberfunktionsprüfung mit Radiojod-Bengalrosa. Acta Hepato-Splenol. 13 (1966), 137.

24. *Delbrück, A., F. Hartmann:* Biochemische Untersuchung der Bindegewebsbildung bei der experimentellen Thioacetamid-Lebercirrhose der Ratte. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964), 951.

Inima şi circulaţia

de K. DONAT, Hamburg

Cîteva date de bază de fiziologie și fiziopatologie

Circulaţia sîngelui asigură constanţa mediului intern, transportă substanţele nutritive, produsele de metabolism, gazele respiratorii, hormonii, substanţele care vor fi excretate, substanţele protectoare şi substanţele tampon, precum şi căldura.

Inima este motorul principal al circulaţiei sîngelui. Arterele constituie „sistemul de distribuire", iar arteriolele, acţionînd ca nişte „reductoare", determină volumul fluxului sanguin în diferitele organe (vezi p. 429). Schimburile tisulare efective au loc la nivelul capilarelor (vezi p. 474). Venele transportă sîngele înapoi spre inimă şi, împreună cu circulaţia pulmonară, influenţează capacitatea de ejecţie a inimii (vezi p. 458 şi 359). În sfîrşit, sistemul limfatic reprezintă o cale de derivaţie a circulaţiei între interstiţii şi venele centrale (vezi p. 466).

Inima are funcţia de a expulza volumul sistolic necesar în fiecare moment, de a-i imprima o anumită presiune şi o anumită viteză. Această activitate poate fi comparată cu activitatea ritmică a unei pompe aspiro-respingătoare, care, la o frecvenţă normală a contracţiilor, se umple şi se goleşte succesiv ; în cazul unei frecvenţe mai ridicate apare pe prim plan aşa-numitul „mecanism al suprafeţelor ventilului", care reuneşte în acelaşi proces umplerea şi golirea (48, 49, 136). Ritmicitatea se bazează pe automatismul cardiac, pe apariţia de stimuli, care în mod fiziologic iau naştere în nodul sinuzal, fără intervenţia unor excitaţii externe asupra centrilor formatori de stimuli. Travaliul cardiac este consecinţa contracţiilor musculaturii cardiace din atrii şi ventriculi, care la rîndul lor sînt coordonaţi prin funcţia sistemului de conducere. Participarea valvulelor cardiace determină direcţia de curgere a sîngelui.

Ciclul cardiac normal are fazele următoare (fig. 61) : contracţia atrială, apoi urmează sistola ventriculară, o dată cu închiderea valvulelor atrioventriculare ; aceasta din urmă poate fi subîmpărţită în perioada izovolumetrică de punere în tensiune sau de creştere a tensiunii şi perioada de ejecţie, în care valvulele semilunare sînt deschise. Diastola începe cu relaxarea musculaturii ventriculare, apoi, după închiderea valvulelor aortice şi pulmonare, fără modificarea volumului, presiunea în ventriculi scade ; această perioadă de scădere a tensiunii sau de relaxare se termină o dată cu deschiderea valvulelor atrioventriculare, după care urmează la început cu viteză mare, apoi cu viteză redusă o nouă umplere a ventriculilor, care sfîrşeşte o dată cu următoarea contracţie atrială.

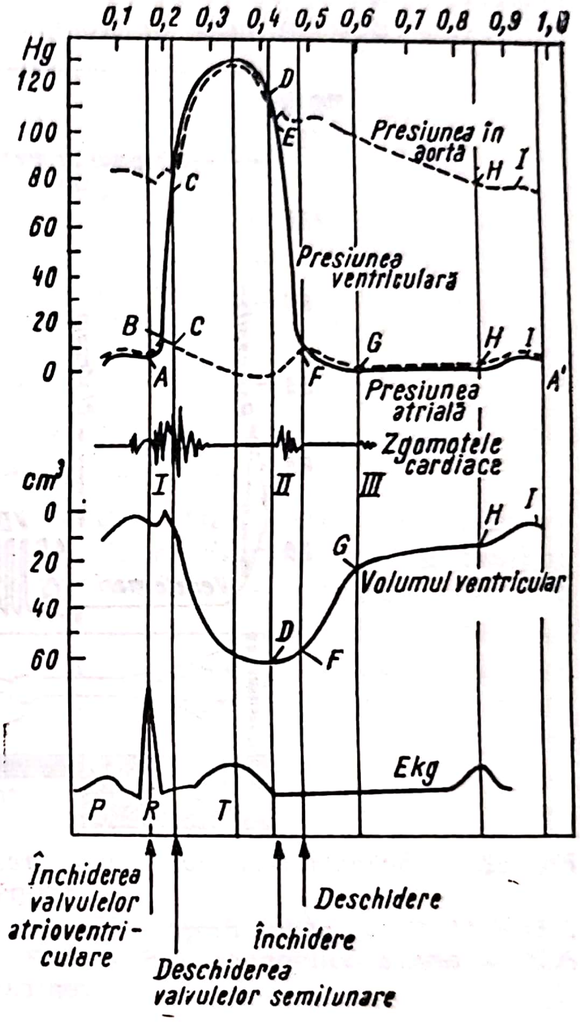


Fig. 61. — Fazele ciclului cardiac (după *Wiggers. Schütz, Gauer*). Sistola : A—D: A—C = perioada de deformare şi de creştere a presiunii = contracţia izometrică; C—D = ejecţia activă. Diastola : D—A : D—F = relaxarea, E—F izometrică, F—G = umplerea ventriculară rapidă, G—H = umplerea ventriculară lentă, I = contracţia atrială.

Inima şi sistemul circulator sînt corelate cu numeroase mecanisme de legătură de natură neurohormonală, pentru a căror înţelegere sînt valabile principiile reglării biologice (135, 176, 177, 182). Prin aceste mecanisme se ajunge la o adaptare economică a activităţii cardiace, la o stare funcţională a circulaţiei periferice corespunzătoare unui anumit moment.

Sistemul circulator se împarte după *Gauer* (48, 49), în sistemul arterial şi sistemul de presiune joasă (fig. 62), în care intervin principii de reglare diferite. Presiunea sanguină crescută, caracteristică *sistemului arterial,* la care trebuie adăugat şi ventriculul stîng, în timpul sistolei, se bazează din punct de vedere hemodinamic pe randamentul pompei ventriculare stîngi şi pe rezistenţa vasculară [rezistenţa elastică a camerei de compresie *(Windkessel)* şi rezistenţa periferică]. Presiunea medie nu trebuie să scadă sub 70—75 mm Hg, deoarece în special irigaţia sanguină a creierului şi a rinichilor scade sub valoarea critică, ceea ce influenţează defavorabil funcţia acestor organe. Acest lucru se realizează prin factorii reglatori ai presiunii sanguine, care menţin arterele într-un tonus durabil prin intermediul simpaticului. Vasodilataţia este determinată în general prin scăderea impulselor sistemului simpatic şi nu prin excitarea sistemului parasimpatic. În constrast cu sistemul arătat mai sus, în *sistemul de presiune joasă*, care cuprinde restul aparatului circulator (capilare, vene, cord drept şi circulaţia pulmonară pînă la ventriculul stîng în diastolă), presiunea şi rezistenţele sînt reduse. Ca factori *hemostatici* determinanţi, domină aci starea de contracţie a vaselor, care au o capacitate mare şi se pot dilata mult, şi mărimea volumului sanguin, care în acest sector al circulaţiei, atinge aproximativ 85% din volumul total.

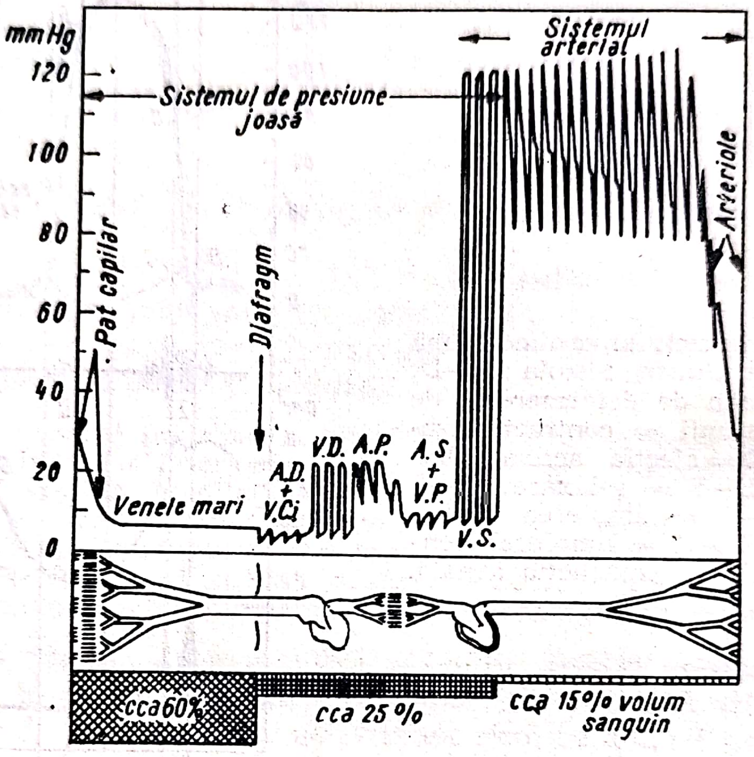


Fig. 62. — Schema relaţiilor dintre presiune şi volum în circulaţia sanguină la om (după Gauer).

A.D. + V. Ci = atriul drept + vena cavă intratoracică. V.D. = ventriculul drept. A.P. = artera pulmonară. A.S. + V.P. = atriul stîng + venele pulmonare. V.S. = ventriculul stîng.

Segmentele intratoracice ale sistemului de presiune joasă, care în repaus conţin aproximativ 25—30% din volumul sanguin total, realizează compensarea rapidă a modificărilor acute de volum, de exemplu în hemoragii sau în dislocări de masă sanguină în ortostatism. În această situaţie, volumul sanguin central, adică volumul circulaţiei pulmonare şi volumul telediastolic al inimii stîngi, capătă o poziţie-cheie ; el atinge aproximativ 700—1 200 ml, din care aproximativ 6 volume sistolice sînt disponibile ca „depozit imediat" pentru ejecţie arterială, în caz de creştere acută a minut-volumului cardiac (49, 139, 154).

Modificările minut-volumului cardiac sînt posibile prin variaţii ale frecvenţei cardiace sau ale volumului sistolic. Cordul compensat îşi creşte imediat ejecţia pe bătaie, prin diminuarea cantităţii de sînge restant la sfîrşitul sistolei. Creşterea frecvenţei cardiace apare abia în a doua etapă, fiind singura reacţie a cordului insuficient.

Adaptarea la cerinţele periferiei se face în mod principal pe cale nervoasă. O creştere a tonusului simpatic, de exemplu în timpul travaliului muscular, creşte puterea de contracţie şi frecvenţa inimii. Prin aceasta, este mobilizată o parte a volumului sanguin central ; ulterior creşte tonusul venos, timpul de circulaţie a sîngelui se scurtează, astfel încît creşte întoarcerea venoasă către inimă. La reglare mai participă şi presoreceptorii şi centrii vasomotorii iar la nevoie şi chemoreceptorii (5, 26, 136, 140 ; 154). Între creşterea consumului de oxigen în cursul unui efort fizic şi creşterea minut-volumului cardiac există o relaţie strînsă, totuşi fără o proporţionalitate directă, deoarece se poate modifica şi diferenţa arterio-venoasă de oxigen la periferie.

O funcţie cardiacă optimă este în cele din urmă legată de un aport sanguin la inimă în cantitatea necesară cerinţei de moment şi pentru toate segmentele miocardice. Utilizarea oxigenului este foarte mare la nivelul inimii ; astfel la inimă se utilizează aproximativ 12 volume $^0/_0$, ceea ce reprezintă cea mai mare AVD_{O_2} din întreg corpul. Irigaţia coronariană trebuie deci să fie reglată de un mecanism foarte sensibil, în mod evident prin tensiunea O_2 din sîngele venos coronarian (1), deci un mecanism nutritiv-reactiv (vezi p. 429). Influenţele nervoase şi umorale asupra irigaţiei coronariene nu acţionează probabil în mod direct asupra arterelor coronare, ci asupra metabolismului miocardic. În condiţii egale de travaliu, metabolismul miocardic se intensifică mai net la creşterea rezistenţei decît la creşterea volumului (54). Mai departe, irigaţia coronariană creşte pasiv în funcţie de presiunea din aortă ; în timpul sistolei în special în ventriculul stîng, presiunea intracavitară şi presiunea intramurală acţionează în sens contrar jenînd irigaţia sanguină, astfel încît „stratul intern" al miocardului este bine irigat complet numai în timpul diastolei (157). Din această cauză o creştere a frecvenţei cu scurtarea diastolei duce în primul rînd la o scădere a irigaţiei miocardului, care poate fi compensată prin creşterea presiunii din aortă şi prin dilataţie arteriolară intramiocardică (119).

În timp ce în urma variaţiilor acute ale circulaţiei intervin mecanismele de reglare descrise, solicitările cronice, declanşează pe lîngă modificări de adaptare funcţională şi unele morfologice. În lipsa eforturilor fizice volumul sanguin total şi volumul sanguin intratoracic se reduc, iar miocardul se poate atrofia la fel ca şi un muşchi scheletic neantrenat. Creşterile cronice sau des repetate ale volumului (de exemplu, în fistula arterio-venoasă, în antrenamentul fizic) duc, pe de altă parte, la o creştere a volumului sanguin şi la o creştere armonioasă a fibrelor miocardice cu creşterea sîngelui restant, astfel încît inima se măreşte în întregime şi creşte limita ei de adaptare. O suprasolicitare prin creşterea presiunii este urmată de o hipertrofie concentrică, în special a tractului de ejecţie al ventricolului respectiv, cu micşorarea volumului telesistolic. Dacă totuşi hipertrofia depăşeşte în condiţii patologice greutatea cardiacă critică de 500 g, atunci creşterea irigaţiei nutritive prin coronare este limitată, deoarece ostiile şi trunchiurile arteriale coronariene îşi pot mări lumenul foarte puţin (155, 156). În acest caz în miocardul mult hipertrofiat apar tulburări de nutriţie, fibrele musculare fiind înlocuite prin ţesut conjunctiv. Se ajunge astfel la o dilataţie excentrică şi plastică a ţesuturilor, cu creşterea sîngelui restant, care nu mai poate fi mobilizat (25, 38, 49, 114, 115, 139, 140).

Sistemul cardiocirculator poate reacţiona deci, la solicitări variabile, prin mecanisme multiple, care sînt „intricate“ prin legături strînse. Pentru a se adapta la un efort, inima dispune de rezerve în ceea ce priveşte frecvenţa, contractilitatea, posibilitatea de hipertrofie, irigaţia coronariană, în timp ce vasele pot utiliza mecanismele de reglare ale presiunii şi ale volumului ; de asemenea, la periferie poate fi modificată cantitatea de O_2 utilizată. Tulburările funcţionale de intensitate moderată pot fi compensate în măsură variabilă la acelaşi individ şi de la un individ la altul (25, 26, 184).

Fiziopatologia sistemului cardiocirculator este caracterizată prin aceea că sînt depăşite limitele de adaptare la condiţii modificate, sau prin aceea că mecanismele de adaptare sînt anormale. Dereglarea unei funcţii declanşează mecanisme de contrareglare în sectoarele în care această funcţie este cuplată ; aceste mecanisme de contrareglare pot fi constructive, deci favorabile, sau distructive, deci defavorabile organismului.

Cîteva exemple vor clarifica conexiunile mecanismelor de reglare.

Scăderea volumului sanguin total prin pierdere de sînge sau de lichide duce, ca şi scăderea volumului sanguin central în ortostatism cînd vasele de mare capacitate nu au un tonus suficient, la o întoarcere venoasă scăzută spre ventriculul stîng, cu scăderea debitului sistolic. Această tulburare declanşează tahicardie şi o creştere a rezistenţei în sistemul arterial, astfel încît cu toate că debitul cardiac este mai scăzut, totuşi se menţine presiunea arterială medie. Irigaţia sanguină se reduce deci mult în organele nevitale, iar viteza de circulaţie a sîngelui creşte. Rezultă tabloul unei *centralizări*, cum se întîmplă, de exemplu, în şoc. Dacă aceste mecanisme de compensare nu mai sînt suficiente, de exemplu ca urmare a scăderii volumului sanguin, tensiunea arterială scade, ajungîndu-se astfel la *colaps* (de relaxare). Aceeaşi stare poate fi produsă şi prin reacţii insuficiente sau absente ale frecvenţei cardiace şi/sau prin absenţa unui tonus arterial suficient [*sincopă* vagovasală, *colaps paralitic* sau *neuroplegic*) (11, 51)], în toate aceste cazuri debitul ventriculului stîng nu este suficient pentru necesităţile periferice. Cauza acestei eficienţe scăzute nu este însă cardiacă ; este vorba mult mai mult despre o *insuficienţă vasculară* cu nefuncţionarea mecanismelor de reglare a capacităţii din sistemul de presiune joasă sau de reglare a rezistenţei arteriale.

Din această cauză, din punct de vedere teoretic, dar şi din punct de vedere practic, în vederea tratamentului, o activitate cardiacă insuficientă trebuie considerată ca o consecinţă a funcţionării defectuoase sau a nefuncţionării mecanismelor propriu-zise de reglare cardiacă. Astfel :

1. Reducerea performanţei cardiace este posibilă prin scăderea rezervei coronariene, care prin *insuficienţă coronariană,* inhibă creşterea metabolismului miocardic la efort. Raportul între aportul de O_2 şi necesitatea de O_2 în miocard, care după *Gollwitzer-Meier* şi *Kroetz* (55), este considerat un etalon de măsură pentru „suficienţa irigaţiei coronariene", poate fi micşorat sub valoarea normală prin modificări ale numărătorului sau ale numitorului sau ale amîndorura.

2. Tulburările de ritm, în special cele fixate la o frecvenţa prea mare sau prea mică, determină o reducere a performanţei cardiace *condiţionată de frecvenţă.*

3. Termenul de *insuficienţă cardiacă* în sens restrîns, este folosit pentru a denumi tulburările de contractilitate ale miocardului. Aceste tulburări pot fi produse de o lezare directă a miocardului, de exemplu toxiinfecţioasă sau metabolică, sau de o lezare indirectă a miocardului prin insuficienţă coronariană. Pentru aceasta din urmă, din punct de vedere etiologic, intră în discuţie o îmbolnăvire a vaselor coronariene sau din nou în mod indirect o epuizare a rezervei coronariene, de exemplu în caz de hipertrofie cardiacă, care depăşeşte limita critică. Cînd scade forţa contractilă a muşchiului cardiac, scăderea debitului şi presiunii arteriale declanşează prin presoreceptori o stimulare simpatică cu tahicardie şi creşterea tonusului venos, iar presiunea venoasă creşte. Inima hipertrofiată lucrează atunci la un nou nivel, cu presiunea de umplere crescută şi cu o cantitate crescută de sînge restant (sînge nemobilizabil !). La o presiune venoasă mai crescută creşte însă şi filtrarea capilară în interstiţiul periferic, respectiv retroresorbţia este micşorată ; în această situaţie apar în anumite împrejurări edeme. În acelaşi timp prin eliberarea în cantitate mai mare de hormon antidiuretic şi de aldosteron în rinichi, se ajunge la o retenţie de Na^+ şi de apă, astfel încît volumul sanguin total creşte („plusdecompensarea") (141, 159, 160, 194). Manifestările clinice ale insuficienţei cardiace corespund prin aceasta unei încercări incomplete a organismului de a compensa o scădere a eficienţei cardiace, după epuizarea rezervelor funcţionale şi morfologice. În anumite cazuri, potrivit patogeniei primare a leziunii, apar modificări ale altor mecanisme de reglare cardiovasculară, care modifică acest tablou (66, 119, 120).

O formă particulară de insuficienţă cardiacă este produsă, prin cauze anatomice, care determină diminuarea umplerii diastolice, ca de exemplu în pericardita constrictivă sau în endomiocardofibroză. Compensarea morfologică a acestei amplitudini reduse de contracţie a miocardului nu este posibilă în aceste afecţiuni. Din această cauză apar simptomele caracteristice ale decompensării edematoase (minut-volum cardiac relativ diminuat, în unele împrejurări presiune sanguină relativ scăzută, volum sanguin crescut, presiune venoasă crescută, cu semne de stază, tahicardie), fără să existe o mărire semnificativă a inimii.

Suficienţa sau insuficienţa unui sistem funcţional, trebuie interpretate ca noţiuni de capacitate funcţională. În aceste cazuri solicitarea faţă de o funcţie existentă trebuie să fie definită prin intensitatea supraîncărcării pe care o realizează această solicitare. Compensarea şi decompensarea sînt în acest sens noţiuni care definesc îndeplinirea funcţiei faţă de sarcinile impuse în cadrul unui sistem superior, ele sînt corelate mai mult cu tipul bolii şi cu patologia individuală (25). Bineînţeles că în limbaj clinic, ca şi în literatura medicală, termenii de insuficienţă şi decompensare sînt deseori utilizaţi ca sinonime.

Se discută încă asupra unei definiţii sigure a insuficienţei cardiace. Deoarece presiunea de umplere şi capacitatea de ejecţie a inimii se pot măsura direct numai într-un număr redus de cazuri, au fost propuşi alţi parametri.

Wollheim deosebeşte după comportarea volumului sanguin „activ“, noţiunea de „plusdecompensare“ şi de „minusdecompensare“. Dimpotrivă, medicina anglo-americană utilizează termenul de *„high output failure“*, în caz de minut-volum cardiac crescut, cu epuizarea rezervelor (de exemplu în : tireotoxicoză, anemii, fistule arteriovenoase, şunturi în mica circulaţie în cadrul malformaţiilor cardiace congenitale) şi termenul de *„low output failure“*, în caz de minut-volum prea scăzut în aortă. Ambele principii de clasificare, care se bazează totuşi numai pe o măsurătoare, se întrepătrund reciproc şi cuprind şi insuficienţa circulatorie („minusdecompensarea“ ca şi *„low output failure“*, fără creşterea volumului sanguin) (38, 194).

Pe de altă parte, o afectare miogenă gravă a funcţiei cardiace, poate cu greu să fie recunoscută clinic. Tabloul caracteristic, de exemplu al insuficienţei ventriculare stîngi cu edem pulmonar şi ortopnee sau de insuficienţa cardiacă cronică edematoasă cu dispnee, cianoză, creşterea presiunii venoase sistemice, stază viscerală şi edeme periferice, prezintă simptome clare. Diagnosticul etiologic în scăderea capacităţii funcţionale, care apare doar la efort, adică în *insuficienţa de suprasolicitare,* este de asemenea greu de făcut (97). La baza acesteia poate sta o insuficienţă miocardică compensată încă în repaus. Pe de altă parte capacitatea de rezervă cardiovasculară poate fi solicitată nu numai prin adaptarea la o leziune organică, ci şi printr-o dereglare neurohumorală, astfel încît rezerva restantă nu mai este suficientă într-o solicitare crescută a organismului la efort. În sfîrşit, este posibilă şi o dezvoltare defectuoasă a rezervelor ca o consecinţă a lipsei de exerciţiu (lipsă de antrenament, „cordul scriitorului“). În cazuri izolate, intervine o intricare a acestor trei mecanisme patogenice : astfel de exemplu menajarea fizică impusă sau recomandată de medic în caz de suferinţă organică, duce la o lipsă de antrenament sau poate tocmai compensarea de lungă durată a unui defect organic cu scăderea rezervelor disponibile, induce tulburări vegetative funcţionale, deoarece este solicitată unilateral gama unor sisteme de reglare izolate (24, 29, 31, 59).

Aceste consideraţii fiziopatologice de bază sînt valabile şi pentru celelalte funcţii parţiale ale sistemului de ansamblu. Diagnosticul şi terapeutica raţională a tulburărilor funcţionale ale inimii şi circulaţiei sînt posibile numai atunci cînd aceste noţiuni fiziopatologice sînt luate în considerare.

Anamneza și examenul clinic

Eforturile fizice ale vieții zilnice solicită în mod foarte variat adaptarea sistemului cardiocirculator. Din această cauză, o *anamneză* atentă poate da indicații esențiale asupra tulburărilor funcționale cardiovasculare. Simptomele supărătoare spontan expuse de pacienți sînt totuși rareori semnificative (vezi tabelul XLI). Medicul trebuie să analizeze simptomatologia în amănunțime, prin întrebări dirijate, în ceea ce privește condițiile declanșante, momentul apariției și localizarea. Tot atît de importantă este cunoașterea condițiilor de viață în timp, observarea condițiilor de viață și a obiceiurilor trecute și actuale, felul și ritmul de muncă, alte boli și tratamente etc. Este imposibil aici să se intre în amănunte, pentru acestea sînt indicate tratatele speciale de medicină internă și de cardiologie (38, 59, 65, 175) și în special cărticica scrisă de *White* (189). Din experiența practicii clinice, se vor aminti aci, fără pretenții de a fi exhaustivi, numai cîteva posibilități de eroare, care în anumite condiții pot duce la diagnostice greșite.

TABELUL XLI

Frecvența simptomelor subiective expuse spontan la 100 de pacienți ambulatori cu:

	Leziuni valvulare organice	Dereglări vegetative
Dispnee	65	18
Jenă precordială	59	42
Amețeală	15	10
Astenie	14	13
Cefalee	7	9
Edeme la membrele inferioare	6	3
Insomnie	3	7

Dispneea, mai ales la efort, edemele periferice vesperale, astenia, nicturia, și insomnia pot — atunci cînd apar într-o formă tipică, ca sindrom — să fie expresia unei insuficiențe cardiace. În cazuri izolate, totuși, pacienți cu dereglări neurovegetative sau fără antrenament, se pot plînge de simptome asemănătoare (28, 29, 31, 59, 126, 131, 173). Nu rareori se pune diagnosticul greșit de dispnee cardiacă, într-un sindrom respirator de origine nervoasă (hiperventilație, respirație oftată, sindrom Da Costa). Edemele membrelor inferioare sînt produse în majoritatea cazurilor prin cauze periferice (vezi p. 459). Cînd sînt de origine cardiacă, edemele sînt aproape întotdeauna egale bilateral și apar întotdeauna la început în părțile declive; în afară de aceasta, trebuie căutate alte efecte ale stazei în marea circulație (meteorism, senzație de presiune în hipocondrul drept, hepatomegalie). Nicturia veritabilă trebuie deosebită de polakiuria nocturnă a persoanelor labile cu tulburări ale somnului de origine nervoasă. Dimpotrivă, insomnia determinată de o tulburare respiratorie sub formă de acces cu edem pulmonar, în sensul unui astm cardiac, pledează în mod sigur pentru diagnosticul de insuficiență ventriculară stîngă, care împreună cu creșterea volumului sanguin intratoracic şi mobilizarea lichidului de edem în clinostatism, la care se adaugă şi efectele modificării de pH din timpul somnului, produc această *tulburare* funcţională.

Pacienţii se plîng deseori de tulburări supărătoare subiective în regiunea precordială. Aceste tulburări trebuie analizate cu multă grijă (71).

Apariţia unui angor veritabil indică singur o disproporţie acută între aportul de sînge şi necesităţile miocardului, deci pentru o micşorare a rezervei coronariene. Cînd bolnavul se plînge de o durere tipică, surdă, constrictivă, retrosternală, sau doar de o senzaţie de apăsare surdă care apare la efort fizic, la tahicardie sau la creşterea tensiunii arteriale, eventual şi într-o situaţie de colaps, se poate admite că este vorba de o insuficienţă coronariană ; nu se poate trage însă o concluzie asupra etiologiei acestor tulburări funcţionale. În mod deosebit, este caracteristică aşezarea mîinii întinse pe stern pentru a descrie senzaţia dureroasă. Dimpotrivă, durerile şi înţepăturile din hemitoracele stîng, care adeseori sînt localizate de către pacient cu degetul arătător la apex, nu sînt aproape niciodată de origine coronariană, dacă apar numai într-o anumită poziţie a corpului sau la o mişcare (de exemplu, torsiunea toracelui) sau numai în repaus, adică nu apar în condiţii funcţionale care se însoţesc de o creştere a necesităţii în O_2 a miocardului. Experienţa a arătat că toate senzaţiile dureroase din hemitoracele stîng sînt raportate de pacienţi la inimă, chiar dacă acestea sînt de natură static-vertebrală sau miogenă. Senzaţia de anxietate în timpul „crizelor cardiace“, este greu de interpretat, deoarece, ca şi intensitatea durerii, aceasta depinde de structura personalităţii pacienţilor. În caz de insuficienţă coronariană sigură şi severă, anxietatea lipseşte rareori, dar pe de altă parte, la indivizii labili vegetativi ea poate fi cauza unor tulburări cardiace subiective, care nu au nici o importanţă semnificativă.

Diagnosticul tulburărilor de ritm cardiac, care apar în crize, se bazează deseori numai pe anamneză. În acest caz interpretarea lor suferă deseori din cauza exprimării defectuoase a pacienţilor, care pot explica greu senzaţiile pe care le au, de exemplu cele produse de extrasistole.

Expresia de „împiedicarea inimii“ este cel mai adesea acceptată de bolnavi, dar altor pacienţi ea nu le sugerează nimic. Dacă pacienţii se plîng de „bătăi puternice de inimă“ trebuie analizată frecvenţa acestora (de exemplu, punînd pacientul să bată tactul), înainte de a se trage concluzia că este vorba de o tahicardie paroxistică ; o senzaţie subiectivă de acest fel, şi anume faptul că pacientul îşi percepe activitatea cardiacă, poate să apară şi fără creşterea frecvenţei cardiace (vezi p. 399). Acelaşi lucru este valabil şi pentru bradicardie, de exemplu cînd există bănuiala unor accese Adams-Stokes ; în această situaţie pot fi importante şi alte indicaţii anamnestice ale familiei, cum ar fi apariţia unor stări de excitaţie cerebrală în timpul unei pierderi de conştienţă (diagnostic diferenţial cu epilepsia).

Senzaţia supărătoare de ameţeală sau senzaţia de negru în faţa ochilor în ortostatism, tendinţa la lipotimii, cefaleea, starea de oboseală care apare uşor, mîini şi picioare reci şi deseori şi umede, schimbarea de culoare a tegumentelor sînt atribuite de către pacienţi unor tulburări de reglare a circulaţiei ; uneori se pot asocia simptome care pot trezi bănuiala unor stări hipoglicemice. Acest complex de tulburări subiective supărătoare pentru pacient poate să apară în toate cazurile în care există un debit scăzut al ventriculului stîng sau o presiune scăzută în sistemul arterial, dacă acestea se bazează pe o insuficienţă a sistemului de presiune joasă cu un volum sanguin central redus, pe o adaptare hipotonă în sistemul arterial sau pe o combinare a ambelor tulburări. Deseori aceste tulburări subiective apar ca un sindrom de însoţire al unor leziuni cardiace cu minut-volum redus în marea circulaţie, de exemplu în vicii cu şunt important stîng-drept (defect septal atrial necomplicat, duct arterial mare), în stenoza mitrală sau în stenoza aortică.

Capacitatea funcţională la efort, evaluată prin anamneză şi gradul de efort fizic care determină tulburări, servesc în ultima instanţă ca parametru pentru o clasificare funcţională a cardiacilor, în patru grade de gravitate (tabelul XLII), care se apropie de clasificarea cunoscută a Asociaţiei de Cardiologie din New-York pentru bolnavi cu insuficienţă congestivă. Deşi clasificarea este dependentă de reacţia subiectivă de moment a pacienţilor, ea a fost menţinută în special pentru cercetări comparative ale măsurilor terapeutice şi pentru încadrarea prognostică a multor defecte cardiace. Clasificarea aceasta nu ţine însă seama, dacă scăderea capacităţii funcţionale la efort se datoreşte unei lipse de antrenament, unei dereglări sau unei epuizări a rezervelor de compensare printr-o suferinţă cardiacă organică.

TABELUL XLI

Clasificarea funcţională a bolnavilor cardiocirculatori după gradul de gravitate (după Friedberg)

Grupul I :	**Nici o limitare a capacităţii funcţionale la efort. La un efort fizic obişnuit nu apar nici dispnee, nici dureri cardiace, oboseală sau palpitaţii.**
Grupul II :	**Uşoară diminuare a capacităţii funcţionale la efort fizic. Simptomatologia apare numai la eforturi fizice mai mari şi nu apare în repaus sau la un efort fizic redus**
Grupul III :	**Diminuarea accentuată a capacităţii funcţionale la efort fizic. Simptomatologia apare chiar la un efort fizic uşor, dar nu apare şi în repaus.**
Grupul IV :	**Diminuarea foarte accentuată a capacităţii funcţionale la efort fizic. Simptomatologia apare şi în repaus.**

Simptomele principale permit nu rareori, probabil cu siguranţă, să se facă clasificarea etiologică a unei capacităţi funcţionale diminuate numai din tabloul simptomatic şi din anamneză. Totuşi, este imperios necesar să se atragă atenţia asupra pericolului unei astfel de concluzii pripite. La majoritatea pacienţilor cu afecţiuni cardiace organice se suprapun, de exemplu peste tulburările funcţionale determinate morfologic, şi tulburări de reglare vegetativă neîndoielnice, care sînt probabil produse chiar de mecanismele de compensare. Deseori simptomele astfel produse, determină un cardiac încă compensat să se adreseze pentru prima dată medicului. Pe de altă parte, absenţa decelabilă anamnestic de efort fizic, poate fi, ca şi consecinţa unei scăderi a capacităţii funcţionale la efort într-o cardiopatie organică, cauza unei capacităţi funcţionale limitate.

Tabloul simptomatologiei subiective trebuie imediat completat cu *examenul* clinic, care se face în modul obişnuit. Pentru aprecierea funcţiei cardiace sînt interesante în special datele următoare :

Inspecţia generală şi *palparea* dau împreună cu dezvoltarea musculaturii scheletice, relaţii asupra stadiului de antrenament al corpului. Obezitatea mai importantă strîmtează prin „greutatea Tornister“ adiţională, amplitudinea capacităţii funcţionale a inimii şi a circulaţiei ; ea se asociază deseori cu lipsa de antrenament. *Cianoza* este întotdeauna expresia unei creşteri absolute a hemoglobinei reduse peste 5 g la 100 ml de sînge, deci dependentă de conţinutul absolut în Hb al sîngelui ; în special în poliglobulie cianoza apare uşor. Cauza poate fi o utilizare crescută a sîngelui (AVD_{O_2} ridicat) sau un amestec venos în sîngele arterial (şunt drept-stîng cardiac sau pulmonar, saturare pulmonară insuficientă). Dacă cianoza interesează numai extremităţile, acest lucru este în general o dovadă a unui minut-volum cardiac redus cu scăderea irigaţiei sanguine în special la periferie. Cianoza locală apare prin acest mecanism cînd există o jenă a fluxului arterial sau a refluxului venos. Accentuarea cianozei după un efort fizic poate fi observată în toate formele de „cianoză centrală“ (minut-volum redus, precum şi cianoze prin amestec de sînge de origine cardiacă şi pulmonară).

Dispneea este în general o indicaţie pentru un schimb neadecvat de gaze între sînge şi aerul atmosferic. Ea poate fi determinată de un defect în funcţia de transport a circulaţiei, deci o tulburare a funcţiei cardiopulmonare, în unele împrejurări cu stază pulmonară, adică o creştere reactivă a volumului de sînge central, care nu poate fi transportat. Tipul dispneei (inspiratorie sau expiratorie, mod de declanşare) indică în cazul dat o etiologie bronhopulmonară.

Edemele cardiace interesează întotdeauna părţile declive ale corpului (în clinostatism regiunea sacrată !) şi sînt legate de creşterea presiunii venoase centrale, care la rîndul ei, trebuie demonstrată (vezi p. 378). Aproape întodeauna preexistă o hepatomegalie, pentru al cărei diagnostic are importanţă nu numai marginea inferioară a ficatului, ci şi limita dintre plămîn şi ficat, pentru a nu se confunda ptoza acestui organ cu o hepatomegalie. Edemele feţii sau ale extremităţilor superioare nu pot fi consecinţa unei insuficienţe miocardice, ele sînt produse de cauze periferice, ca şi majoritatea edemelor membrelor inferioare (vezi p. 459).

Deformările toracelui (torace în pîlnie, cifoscolioză) influenţează poziţia şi condiţiile de lucru ale inimii, îngreuiază stabilirea formei şi dimensiunilor ei şi modifică proiecţia fenomenelor ascultatorice. Existenţa unei bombări, presupune în general apariţia unei hipertrofii cardiace considerabile, de obicei predominanţa ventriculului drept încă din timpul perioadei de creştere a părţii osoase a toracelui, cînd rezervele de creştere ale miocardului au fost solicitate în mod patologic de un viciu cardiac congenital sau dobîndit în timpul copilăriei. La pacienţii slabi cu contracţii cardiace ample, şocul apexian este aproape întotdeauna vizibil, iar deseori există pulsaţii în epigastru. Dacă aceste pulsaţii apar însă în regiunea parasternală stîngă, medicul trebuie să se gîndească la un travaliu în condiţii de presiune sau volum crescute al ventriculului drept. De asemenea, deplasarea şi întărirea şocului apexian în hipertrofia şi dilataţia ventriculului stîng sînt deseori decelabile prin inspecţie.

Palparea peretelui toracic anterior pentru diagnosticul funcţional al inimii este un examen care poate fi recomandat foarte insistent. În afară de cazurile în care nu există un torace înfundat, emfizem pulmonar, o anomalie de poziţie a cordului, un strat adipos prea gros sau o musculatură pectorală puternică, care să facă şocul apexian mai greu perceptibil, compararea pulsaţiilor transmise la peretele toracic în regiunea vîrfului şi parasternal stîng prin aplicarea mîinii întinse pe torace, dă date excelente despre solicitarea dinamică a ventriculului stîng şi drept.

Medicul experimentat poate pune în acest mod în evidenţă o activitate crescută a ventriculului drept în cazul unei suprasolicitări printr-o presiune crescută (hipertensiune pulmonară sau stenoza arterei pulmonare) sau printr-un volum crescut în şuntul stîng-drept (defect septal atrial, defect septal ventricular, anomalii de vărsare ale venelor pulmonare etc.), putînd îndeosebi face diferenţa între golirea relativ rapidă a unui volum sistolic crescut şi ejecţia prelungită a unui volum normal împotriva obstacolului creat de presiunea crescută. Acelaşi lucru este valabil pentru şocul apexian, a cărui poziţie exactă se stabileşte cel mai bine prin palparea cu vîrful degetelor. Deplasarea şi mărirea spre stînga şi în jos peste linia medioclaviculară, corespunde în general unei hipertrofii şi dilataţii ventriculare stîngi. Şi în acest caz se poate uneori diferenţia prin palpare o suprasolicitare prin creşterea volumului (de exemplu, în insuficienţa aortică) de o suprasolicitare prin creşterea presiunii (stenoză aortică sau hipertensiune arterială). Cînd bătăile cardiace accentuate se pot palpa continuu din regiunea vîrfului pînă în dreptul tractului de ejecţie ventricular drept, trebuie să se admită că toată faţa anterioară a inimii este ocupată de ventriculul drept hipertrofiat. În acelaşi timp, palparea peretelui toracic precordial şi a unui puls periferic (de obicei, radial) dă relaţii asupra ritmului cardiac, iar în caz de aritmie, asupra unui eventual deficit al pulsului. În cele din urmă trebuie să se caute şi vibraţiile localizate. Un freamăt localizat în spaţiul al 4-lea şi al 3-lea intercostal, parasternal stîng, este aproape patognomonic pentru un şunt stîng-drept secundar unui defect septal ventricular, adesea fără consecinţe hemodinamice mai mari (în cazul în care din cauza teritoriilor de presiune separate, sîngele care trece în ventriculul drept este dirijat spre peretele toracic anterior cu presiune crescută, dar în cantitate mică). Vibraţiile sistolice sînt, de asemenea, frecvent puse în evidenţă în spaţiul al 2-lea intercostal parasternal stîng în stenoza arterei pulmonare sau în spaţiul al 2-lea intercostal parasternal drept şi pe carotide în stenoza aortică. Uneori, se constată freamăt diastolic în regiunea vîrfului inimii în stenoza mitrală. Cînd presiunea este crescută în aortă sau în artera pulmonară se poate deseori palpa închiderea valvulelor semilunare. În sfîrşit, în stenoza de istm aortic se poate deseori detecta prin palpare circulaţia colaterală în regiunea trapezului, pe peretele toracic lateral şi în spaţiile intercostale.

Percuţia inimii are limite legate de metodă în cazul toracelui cu diametru anteroposterior crescut şi cu inima deviată posterior, în caz de panicul adipos îngroşat (mamele), precum şi în caz de interpunere a pulmonului, în special în emfizem. Percuţia este net inferioară examenului radiologic pentru diagnosticul unei deformări cardiace.

Devierea spre stînga a matităţii cardiace relative, în regiunea vîrfului, poate corespunde unei măriri, fie a ventriculului stîng fie a ventriculului drept ; în ambele cazuri vîrful inimii este situat mai la stînga. Un arc mijlociu bombat nu este determinat întotdeauna de un atriu stîng mărit, de exemplu într-o leziune valvulară mitrală şi mai des de dilatarea trunchiului principal al arterei pulmonare sau de lungimea conului arterei pulmonare. Tocmai în aceste cazuri, palparea poate deseori da indicaţii în plus.

Fenomenele perceptibile prin *auscultaţie* dau indicaţii asupra relaţiilor hemodinamice din inimă şi din vase. O auscultaţie nesemnificativă nu exclude însă o tulburare funcţională, iar pe de altă parte perceperea unor zgomote şi sufluri anormale poate coincide cu o bună capacitate funcţională a circulaţiei. Lăsînd la o parte cauzele extracardiace, care influenţează transmiterea fenomenelor acustice, intensitatea zgomotelor cardiace este probabil determinată de felul şi intensitatea variaţiei de energie care se dezvoltă de la trecerea de la o fază a ciclului cardiac la alta. În special modificările rapide de presiune hidrostatică determină vibraţii ale pereţilor cavităţilor cardiace şi ale valvulelor (195).

Pentru zgomotul I intervine durata intervalului atrioventricular, care determină poziţia valvulelor atrioventriculare în timpul perioadei de creştere a tensiunii, şi diferenţa de presiune între atrii şi ventriculi. O modificare rapidă şi gradat crescută a presiunii la limita între atriu şi ventricul (de exemplu, în caz de diastolă scurtă, presiune de umplere crescută sau creştere rapidă a presiunii sistolice în caz de umplere ventriculară redusă) întăreşte zgomotul I. În acelaşi fel, caracterul zgomotului al II-lea este influenţat, înainte de toate, de diferenţa de presiune între aortă, respectiv artera pulmonară, şi ventriculul flasc şi, în al doilea rînd, de capacitatea de expansiune a valvulelor semilunare. Întărirea zgomotului al II-lea în focarul aortic sau în cel pulmonar parasternal în spaţiul al 2-lea intercostal drept sau stîng, pledează pentru creşterea presiunii în marea sau în mica circulaţie. Dedublările zgomotului I şi II sînt expresia unei desincronizări a activităţii celor doi ventriculi ; ele pot fi constatate în tulburările de conducere ale stimulului (bloc de ramură, extrasistole ventriculare). Clivarea sau dedublarea numai a zgomotului al II-lea (la baza inimii !) este produsă de o durată diferită a sistolei celor doi ventriculi. Deoarece în artera pulmonară presiunea diferenţială este mai mare decît în aortă (25/10 faţă de 120/80 mmHg !) valvula pulmonară se închide mai tîrziu ca cea aortică ; la aceasta se adaugă variaţia timpilor de ejecţie ai celor doi ventriculi cu respiraţia, din cauza schimbării periodice a întoarcerii venoase şi a capacităţii circulatorii pulmonare. Dedublarea zgomotului al II-lea în inspiraţie este de aceea fiziologică în special la indivizii tineri. Întîrzieri mai pronunţate ale zgomotului al II-lea pulmonar sînt produse de un timp de ejecţie prelungit numai la nivelul ventriculului drept în caz de supraîncărcare de volum unilaterală (şunt dreapta-stînga), sau în caz de supraîncărcare prin presiune ; în anumite împrejurări mai pot fi produse de scurtarea relativă a ejecţiei ventriculare stîngi în insuficienţa mitrală severă.

Aceste fenomene ascultatorii trebuie deosebite de sunetele suplimentare protodiastolice prin localizarea lor mai mult în regiunea vîrfului inimii : zgomotul al III-lea de frecvenţă joasă (ritmul de galop protodiastolic) apare probabil ca o consecinţă a unei unde de umplere ventriculare protodiastolice special de puternice *(rapid filling ware* = RFW vezi p. 404), în caz de relaxare rapidă a pereţilor ventriculari. Clacmentul de deschidere a mitralei, produs probabil prin deschiderea unei valvule mitrale stenozate, este foarte asemănător clinic, deşi are o tonalitate mai înaltă prin participarea unor vibraţii de frecvenţă mai înaltă. Depărtarea lui de zgomotul al II-lea depinde de mărimea presiunii atriale şi de viteza relaxării ventriculare, intervalele cele mai scurte se constată atunci cînd presiunea în atriul stîng este mare şi presiunea ventriculară sistolică este joasă. Zgomotul al IV-lea cardiac (zgomot auricular, galop presistolic) apare, de obicei, cînd atriul trebuie să crească presiunea în condiţiile unui aport de volum sanguin scăzut. Apariţia acestui zgomot permite presupunerea unei contracţii insuficiente cu creşterea presiunii telediastolice şi a sîngelui restant la sfîrşitul sistolei (explicaţia nu este valabilă la copii). În cursul tahicardiei cu diastolă scurtă, zgomotele al III-lea şi al IV-lea pot fuziona formînd galopul de sumaţie.

Zgomotele cardiace protosistolice sînt cel mai adesea expresia unei distensii bruşte a arterelor cu elasticitate modificată printr-o undă brutală a pulsului. Zgomotele de distensie ale aortei şi ale arterei pulmonare (*„opening click“*) se deosebesc prin localizarea parasternală dreaptă şi stîngă în spaţiul al 2-lea intercostal stîng, dar pentru diferenţierea sigură de dublarea zgomotului I, trebuie utilizate metode grafice.

Suflurile cardiace apar în timpul fazelor ciclului cardiac, din energia kinetică a sîngelui, mai ales cînd apare fenomenul fizic de turbulenţă sau cînd intră în vibraţie valvulele sau porţiuni din pereţii ventriculari cu modificări patologice. Localizarea intensităţii maxime a acestora pe suprafaţa toracelui dă indicaţii asupra originii lor ; trebuie însă luată în considerare influenţa propagării fluxului sanguin în funcţie de fazele ciclului cardiac.

Suflurile sistolice apar ca o consecinţă a contracţiei ventriculare. Dacă ejecţia se face împotriva unei rezistenţe crescute din cauza unui orificiu de scurgere strîmt, forma suflului corespunde curbei de evoluţie a presiunii din ventriculul respectiv ; ea prezintă în acest caz o amplitudine maximă mezo- şi telesistolică a vibraţiilor (formă de fus), cel mai deseori de tonalitate aspră. Dacă însă volumul sistolic crescut este ejectat împotriva unei rezistenţe normale la ieşire, rezultă un suflu avînd intensitatea maximă protosistolică de tipul „dulce“. În amîndouă cazurile se constată o propagare preferenţială pe vasele sanguine, adică la nivelul carotidelor, dacă suflul apare la originea aortei şi în hilul pulmonar (parasternal stîng), dacă suflul apare în artera pulmonară). În defectele septale ventriculare, auscultaţia variază în funcţie de relaţiile între presiunile ventriculare şi rezistenţele periferice, precum şi în funcţie de defectul existent. Relaţiile de mai sus depind la rîndul lor de situaţia şi mărimea defectului. Suflurile de regurgitaţie, condiţionate de insuficienţa valvulelor atrioventriculare, pot finalmente să fie influenţate fie de un volum sanguin regurgitat mare, fie de un gradient de presiune crescut în prezenţa unui volum regurgitat cantitativ redus. Din forma şi din intensitatea suflului nu se pot trage concluzii asupra modului de apariţie a suflului, dacă nu există date suplimentare. Propagarea prin flux sanguin regurgitat, respectiv apariţia suflului printr-un fenomen de turbulenţă în atriul stîng, care este situat mai dorsal, de exemplu în insuficienţa mitrală, devine evident prin faptul că, în acest caz suflul sistolic are intensitate maximă, deseori dincolo de linia axilară stîngă. Din acelaşi motiv, suflurile diastolice de regurgitaţie se pot urmări adesea pînă în regiunea vîrfului. În insuficienţa aortică poate chiar exista o intensitate maximă a suflului, în regiunea vîrfului, cînd între aorta ascendentă şi torace se interpune mai mult ţesut pulmonar, în cazul unui torace cu diametrul anteroposterior mărit cu emfizem; în orice caz, ventriculul drept situat ventral între linia mediosternală şi regiunea apicală intervine diminuînd din intensitatea suflului. În sfîrşit, suflurile diastolice din stenoza mitrală şi tricuspidiană au şi caracter de suflu de ejecţie de volum (cu maximum în faza de umplere rapidă protodiastolică, după intervalul zgomotului al II-lea, clacment de deschidere a mitralei), dar şi de suflu de ejecţie de presiune (suflu presistolic, secundar contracţiei atriale active),

Tonalitatea tuturor fenomenelor acustice depinde de capacitatea de a vibra a structurilor care intră în vibraţie. Valvulele semilunare produc mai curînd frecvenţe înalte, valvulele atrioventriculare determină mai curînd sufluri de frecvenţă joasă; scleroza valvulelor poate da naştere unui zgomot clanguros, de o frecvenţă mai uniformă.

Deoarece presiunea intracardiacă şi intensitatea curentului sanguin variază cu starea funcţională circulatorie, modificarea zgomotelor cardiace şi a suflurilor prin trecerea de la repaus la efort, prin ortostatism, precum şi prin efort fizic, pot furniza date suplimentare utile. Este recomandată în special examinarea în clinostatism stîng, această poziţie creînd condiţii mai favorabile pentru propagarea fenomenelor acustice de la orificiul mitral către regiunea apexiană, mai ales în diastolă. În sfîrşit, auscultaţia modificărilor stetacustice în funcţie de respiraţie, poate uşura atribuirea acestora ventriculului drept sau stîng deoarece în inspiraţie volumul sistolic al ventriculului drept este mai mare ca cel al ventriculului stîng.

Pentru standardizarea intensităţii suflurilor cardiace, se păstrează, în ciuda posibilităţilor de eroare subiective, schema utilizată în S.U.A. (tabelul XLIII) (28, 71, 189).

TABELUL XLII

Clasificarea suflurilor cardiace în funcţie de intensitatea lor

Gradul 1 — Foarte slab, greu perceptibil

Gradul 2 — Slab, dar net perceptibil

Gradul 3 — Net, moderat ca intensitate

Gradul 4 — Intens

Gradul 5 — Foarte intens, perceptibil chiar cu stetoscopul aşezat incorect

Gradul 6 — Extrem de intens, perceptibil chiar cu stetoscopul la distanţă („suflu de distanţă").

Suflurile cu gradul de intensitate 4 şi peste 4 sînt, practic, întotdeauna produse de leziuni valvulare organice sau defecte congenitale. Suflurile sistolice cu gradul de intensitate 1 pînă la 3 la nivelul valvulelor semilunare pot avea caracter funcţional de ejecţie de volum, dar pot fi produse şi prin stenoze organice. La baza suflurilor diastolice există, practic, întotdeauna un defect organic; iar caracterul „aspirativ" de frecvenţă înaltă a suflului din insuficienţa valvulelor semilunare îi corespunde, de asemenea, numai gradul de intensitate 2 sau 3.

Frecvența cardiacă și presiunea sanguină

Un diagnostic mai exact al stării funcționale circulatorii se poate face dacă se ține seama de frecvența cardiacă și de presiunea sanguină, a cărei determinare este inclusă de fapt în examenul clinic. Cu această ocazie, trebuie să se arate factorii care influențează aceste valori.

În mod normal ritmicitatea inimii este impusă de automatismul nodului sinuzal, asupra căruia impulsul nervos vagal acționează în mod inhibitor și impulsul simpaticului în mod excitator („accelerans"). Modificarea tonusului vegetativ în timpul zilei, în acomodarea la efort precum și în funcție de influențele psihice, poate avea răsunet asupra frecvenței sinuzale (de exemplu, bradicardia din somn, tahicardia din timpul efortului fizic sau suprasolicitărilor psihice). În același timp, asupra frecvenței cardiace acționează și reflexele circulatorii. Stimularea aferențelor baroceptive din circulația sistemică („reglatori ai presiunii sanguine" din sinusul carotidian și din aortă), ca și din vasele pulmonare („reflexul depresor pulmonar" al lui *Schwiegk)* și din ventriculul stîng (reflexul Bezold-Jarisch) produc bradicardie printr-o excitare vagală mai intensă, după cum de exemplu excitarea trigemenului prin răcire și evident stimularea directă a vagului au același efect. Dimpotrivă, creșterea presiunii în venele cave și în atriul drept (reflexul Bainbridge), dar și excitanții dureroși produc în general tahicardie. Alte influențe pot fi de natură directă și indirectă chimic-toxică și umorală (de exemplu, adrenalina, atropina, cofeina, nicotina, acetilcolina, tiroxina, toxinele bacteriene etc., de asemenea modificările în concentrația electroliților). Trebuie amintită și influența temperaturii cutanate, a cărei creștere cu 1°C, produce o mărire a frecvenței cu 8—10 bătăi/minut. În sfîrșit, trebuie notată și influența vîrstei (tabelul XLIV).

TABELUL XLIV

Media frecvenței cardiace în repaus, în funcție de vîrstă
(după Pfaundler, Joppich, Schütz)

Vîrsta în ani	*Frecvența cardiacă*
1	120—140/minut
10	90/minut
20—50	70/minut
60 și peste	60—70/minut

În condițiile ritmului sinuzal se pot trage concluzii asupra rezervelor de frecvență ale inimii din frecvența pulsului în repaus. Capacitatea de efort maximă individuală, la un efort maximal de durată, este caracterizată prin valorile maxime ale frecvenței cardiace reproduse în figura 63 (20, 82). Deoarece, pe de o parte, frecvența crește liniar cu efortul și cu consumul de oxigen (vezi p. 384—385), tahicardia de repaus scade o creștere potențială a minut-volumului, determinată prin creșterea frecvenței la efort, deci scade capacitatea de efort. Pe de altă parte, la sportivii cei mai antrenați se constată baricardita sinuzală cea mai accentuată cu valori pînă la 32/minut în repaus (127).

Reglarea presiunii sanguine este relativ strîns legată de influențarea nervoasă a frecvenței cardiace ; pentru ambele funcțiuni se utilizează parțial aceleași căi aferente și eferente. Accelerarea impulsurilor în nervii simpatici crește atît frecvența cardiacă, cît și tonusul arteriolar și prin aceasta rezistența periferică. În plus, faptul că presiunea din sistemul arterial este determinată hemodinamic, creează un nou factor de dependență.

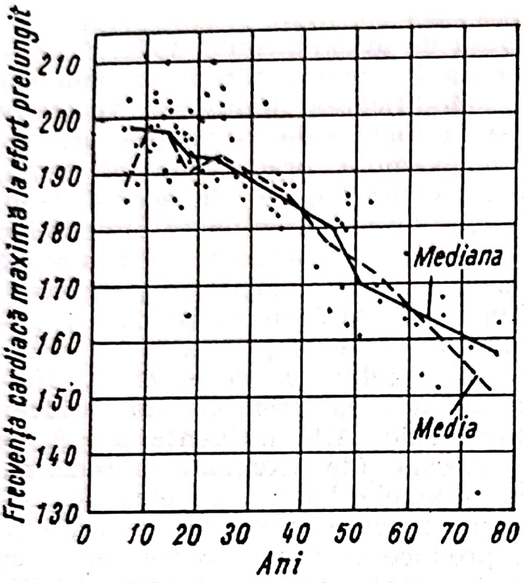


Fig. 63. — *Valorile cele mai ridicate ale pulsului la efort maximal, în funcție de vîrstă* (după *Robinson* și *Christensen*).

Presiunea diferențială, adică diferența între presiunea sistolică și cea diastolică, variază direct proporțional cu amploarea volumului sistolic și cu rezistența clasică a camerei de compresie (*Windkessel*) (E'). Dimpotrivă, nivelul presiunii diastolice este o funcție atît a rezistenței totale arteriale (W), cît și a frecvenței cardiace, a destensibilității camerei de compresie arterială (*Windkessel*) (1/E') și a volumului sistolic ; creșterea oricăruia dintre acești factori are acțiune presoare, dacă ceilalți factori rămîn constanți. Cifra izolată numai a presiunii sistolice nu spune aproape nimic.

Deoarece rezistența elastică E are o mare constanță individuală (86), se poate admite în practică, că modificările relativ rapide ale presiunii diferențiale pot fi atribuite modificărilor de volum sistolic. La tineri, în prezența unei presiuni diferențiale mari, se poate conchide aproape cu certitudine că este vorba de un volum sistolic crescut, dacă presiunea diastolică este aproape normală. Dacă, pe de altă parte, frecvența cardiacă și presiunea diferențială sînt în limite aproape normale, o creștere mare a presiunii diastolice se explică probabil prin creșterea rezistenței periferice.

Parametrul cel mai reprezentativ pentru energia cinetică a sîngelui în artere este presiunea arterială medie. Ea este influențată de forma undei pulsului și de frecvența cardiacă și se poate defini cu aproximație, cel puțin pentru pulsul central, prin media aritmetică a presiunii sistolice și diastolice.

Determinarea mai precisă a presiunii sanguine se face fără îndoială prin metoda sîngerîndă, prin măsurarea presiunii în interiorul vasului după puncție sau cateterism arterial, prin intermediul unui element receptor de presiune (17). Metoda clinică uzuală a determinării ascultatorice a presiunii după *Riva-Rocci* și *Korotkoff* este supusă în general unei erori principiale de ± 10%. Această posibilitate de eroare devine mai mare, dacă nu se iau în considerare premisele de bază ale acestei metode (45 *a*).

Astfel, partea exterioară a manșetei trebuie să fie inextensibilă, manșeta trebuie să fie suficient de largă în raport cu circumferința brațului și strîns aplicată. Dezvoltarea mai mare a musculaturii și a țesutului adipos în partea comprimată a brațului poate indirect să crească valorile măsurate ale presiunii sanguine cu 25 mm Hg (și mai mult) peste valorile reale. În afară de aceasta, punctul zero al manometrului cu mercur trebuie să fie așezat la nivelul inimii (vezi p. 463). Este unanim admis că apariția zgomotelor arteriale după decompresia lentă a suprapresiunii din manșetă (2—3 mm Hg/sec.) marchează presiunea sistolică; se consideră presiune diastolică momentul în care zgomotele se asurzesc sau în care dispar complet. Acest moment poate fi greu sau imposibil de determinat, dacă coexistă zgomote sau sufluri vasculare spontane, de exemplu în insuficiența aortică.

Deoarece presiunea diferențială a unui puls izolat depinde de volumul sistolic, în aritmii și în pulsul alternant apar presiuni sistolice și diastolice variabile de la bătaie la bătaie; trebuie luate în considerație și valorile de ordin mai crescut ale presiunii (de exemplu, în respirația forțată). Nu rareori, apare o gaură ausculatorică în domeniul presiunii medii, a cărei origine nu a fost încă lămurită, dar de care trebuie neapărat să se țină seama, ca să nu stabilească o valoare prea mică a presiunii.

Limita de variație normală a presiunii sanguine individuale la adulți este pentru presiunea sistolică de 110—140 (peste 50 de ani pînă la 150) mm Hg, iar pentru presiunea diastolică de 70—90 mm Hg. Această limită este direct proporțională cu vîrsta. O creștere constantă sau de lungă durată a presiunii peste aceste valori, respectiv o presiune medie de 120 mm Hg, este considerată hipertensiune arterială, iar o scădere sub valorile limită de 100—105 (65—70 mm Hg) (presiune medie de 80—85 mm Hg) este considerată în mod sigur ca hipotensiune (194). Valorile „normale“ la vîrste mai înaintate pot în orice caz să fie relativ hipotone.

Valorile limită exacte sînt controversate. Fig. 64 *a* arată curba valorilor tensionale în funcție de vîrstă, calculate de *Wezler* și *Böger* (188), după datele a 26 de societăți americane de asigurare, iar fig. 64 *b* reprezintă curba valorilor medii și devierea standard, după *Faber* și *James*, precum și după *Master* și colab. (26 *a*). Se consideră valoarea medie de ±1,282 *s*, ca „limita normală clinică“, iar valoarea medie de + 2 *s* ca limita inferioară a hipertensiunii [vezi Documenta Geigy (26 și tot aci bibliografia suplimentară].

Devierea de la limita normală a unui parametru, atît de multifactorial ca tensiunea arterială, reprezintă fără îndoială un simptom ale cărui cauze pot fi foarte diferite. Pentru hipertensiune aceste cauze au fost sintetizate în tabelul XLV, conform cunoștințelor noastre actuale Date suplimentare asupra testelor funcționale necesare pentru elucidarea etiologiei renale, endocrine și neurogene sînt indicate în capitolele speciale ale acestui manual. Nu există criterii sigure pentru clasificarea unei hipertensiuni într-una din cele cinci grupe principale, numai prin teste funcţionale cardio-circulatorii ; în orice caz, clasificarea funcţională în hipertensiune de minut/volum crescut, de rezistenţă sau de elasticitate, conform parametrilor hemodinamici, nu corespunde cu clasificarea clinică. Diagnosticul de hipertensiune esenţială, care reprezintă cca. 90—95% din totalul pacienţilor hipertensivi, este un diagnostic de ex-

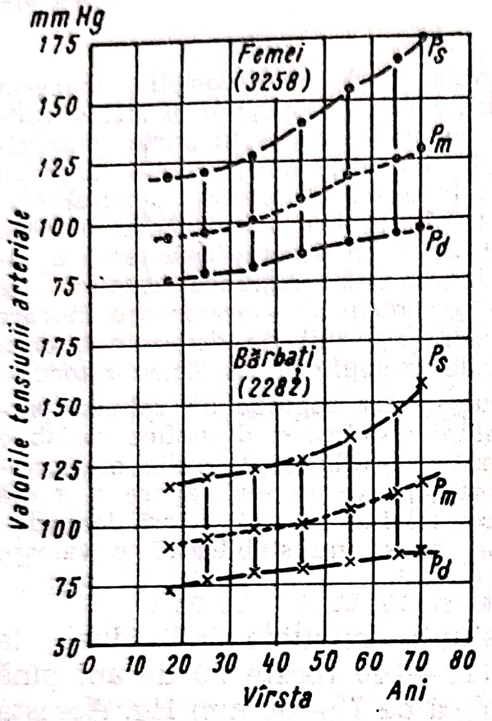


Fig. 64 a. — Curbele valorilor tensiunii arteriale în funcţie de vîrstă (după *Wezler*).

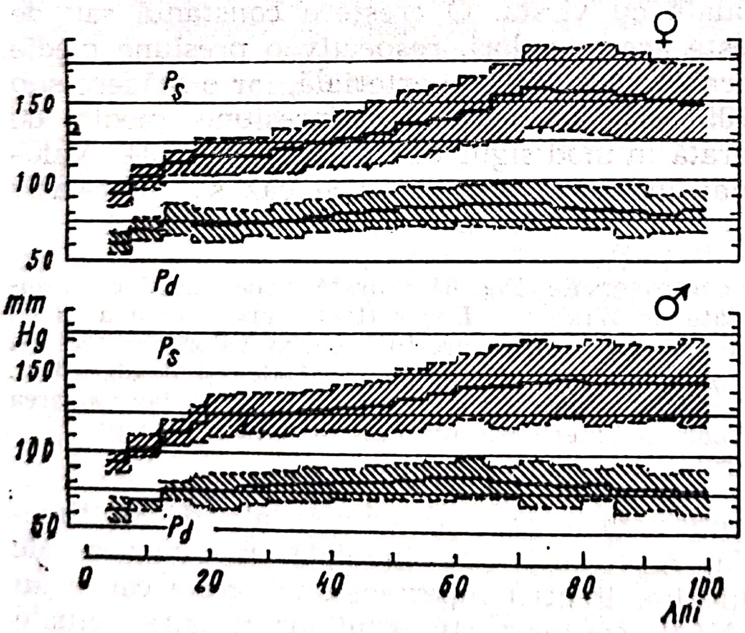


Fig. 64 b. — Curbele valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice (P_s) şi diastolice (P_d) cu deviaţia standard de ± 1_s (reprodus după tabelele din *Documenta Geigy (26a)*) cludere, motiv pentru care a fost situat pe ultimul loc al tabelului, în ciuda frecvenței sale mari.

TABELUL XLV

Clasificarea etiologică a hipertensiunii arteriale

Etiologie	Mecanism patogenic
1. *Renală*	
Glomerulonefrită	Probabil prin apariția mecanismului renină-hipertensină, prin ischemie renală, parțială sau totală, uni- sau bilaterală
Pielonefrită	
Compresia parenchimului renal prin obstacol în calea scurgerii urinii etc.	
Sindrom de zdrobire	
Panarterită nodoasă	
Obstrucția vaselor renale	
2. *Endocrină*	
Feocromocitom	Acțiunea catecolaminelor
Sindrom Cushing	Acțiunea mineralcorticoizilor
Sindrom adrenogenital	Acțiunea aldosteronului
Sindrom Conn	
Hipertiroidism	Acțiunea hormonilor tiroidieni
Eclampsie	Renală? Hormoni placentari?
3. *Cardiovasculară*	
Stenoza istmului aortic	Necunoscut. Renal? Stabilirea unor valori tensionale de necesitate?
Fistulă arteriovenoasă	Creșterea minut-volumului
Insuficiență cardiacă	Hipoxie centrală? („Hipertensiune de stază")
Insuficiența aortică	Creșterea volumului sistolic
Bradicardie accentuată (bloc a-v)	Creșterea volumului sistolic
Scleroză și dilatarea aortică	Pierderea elasticității camerei de compresie (*Windkessel*), cu creșterea presiunii diferențiale
4. *Neurogenă*	
Leziuni ale trunchiului cerebral	„Hipertensiunea de defrenare"
Scleroza sinusului carotidian	
Porfirie, tabes dorsal	
Compresie cerebrală	Efect al bradicardiei
Stimuli emoționali	Stimulare simpatică
5. *Esențială*	Necunoscut

În cazul hipotensiunii, sînt necesare considerații asemănătoare, deși în acest caz cunoștințele noastre de bază cu aplicație clinică, sînt și mai reduse ca în hipertensiune. Scăderea cronică simptomatică a presiunii sanguine poate avea o cauză cardiacă (de exemplu stenoza aortică sau mitrală, pericardita, insuficiența cardiacă) venoasă-vasculară (tonus venos scăzut, volum sanguin redus) sau endocrină (insuficiența corticosuprarenală, insuficiența lobului anterior al hipofizei, hipotiroidismul);

în alte cazuri, ar fi de luat în considerare o hipotensiune constituțională, esențială.

Comportarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale face posibilă în cele din urmă o apreciere în mare a minut-volumului cardiac, ceea ce permite — la același pacient — o apreciere relativă în diferite momente funcționale. Formula produsului corect al frecvenței și presiunii diferențiale, după *Liljestrand și Zander* (113), este următoarea :

$$\text{Minut-volum} = \frac{\text{Presiunea diferențială} \cdot 10_0}{\text{Presiunea medie}} \cdot \text{Frecvența}$$

Valorile din repaus pentru indivizii normali se situează între 3,5 și 4,5l. Această apreciere se poate face numai atunci cînd nu intervin modificări patologice mai importante ale inimii și ale arterelor, deoarece neglijează mai mulți factori care sînt în relație cu funcția camerei de compresie *(Windkessel)* (157).

Creșterea presiunii venoase centrale, în cazul în care se pot exclude obstacole locale venoase în calea fluxului sanguin și o stenoză tricuspidiană reprezintă un indice sigur al insuficienței cordului drept (13, 14, 100, 101). Același raționament este valabil pentru ventriculul stîng, dacă se constată o creștere a presiunii în venele pulmonare și în atriul stîng. Metodele de determinare și de măsurare a presiunii în venele sistemice sînt expuse la pag. 463 ; între venele periferice și cele centrale se constată o diferență de presiune, care poate atinge 4—5 cm H_2O pe distanța vena cubitală-atriul drept. Determinarea presiunii venoase, după *Moritz* și *von Tabora*, stabilește valoarea limită normală la 8—9 cm H_2O ; prin metoda lui *Gauer* și *Sieker* (50), această valoare este de 13 cm H_2O. În insuficiența cardiacă dreaptă presiunea venoasă poate depăși 30 cm H_2O.

Creșterea presiunii venoase după efort, dacă în repaus valorile erau normale, pledează pentru o insuficiență latentă a contracției (100, 108). În ciuda poziției culcate a acului de puncție, se obține o creștere a travaliului în clinostatism, de exemplu prin ridicarea de mai multe ori a membrelor inferioare. Creșterea presiunii venoase consecutivă respirației forțate din timpul unui efort nu trebuie însă să fie luată în considerație.

Presiunea în venele pulmonare nu poate fi măsurată direct decît prin cateterism cardiac. *Knebel* și *Ockenga* (102, 103) au pus la punct o metodă nesîngerîndă pentru determinarea presiunii în atriul stîng prin oscilometrie gradată : cînd se crește presiunea gradat cu 3—5 mm Hg într-un balonaș fixat pe o sondă introdusă în esofag pînă la nivelul atriului, oscilațiile produse de peretele arterial și transmise la sondă ating o amplitudine maximă de îndată ce presiunea din balonaș corespunde cu presiunea arterială ; pentru detaliile metodei vezi *Knebel* și *Ockenga* (102, 103). Valoarea maximă normală, prin această metodă, trebuie considerată 12 mm Hg (5). (O presiune de 10 mm Hg corespunde cu o presiune de 13,6 cm H_2O).

Probele de solicitare (de încărcare)

Numeroase probe de solicitare utilizează ca parametru reacția pulsului și a tensiunii arteriale, în timp ce schimbarea poziției corpului, efortul fizic, influențele farmacodinamice etc., reprezintă factorii de încărcare. Din multitudinea metodelor și modificărilor acestora, citate în literatură, se va aminti aci doar o mică parte. Alegerea lor este în mod conștient subiectivă, determinată de experiența personală, fără a avea o legătură cu valoarea probelor necitate în acest manual.

Proba presoare Bürger (18, 19, 126)

Această probă folosește ca factor de încărcare proba Valsalva și se bazează pe principul că o creștere a presiunii intratoracice — prin stînjenirea întoarcerii venoase și epuizarea volumului sanguin central — provoacă o adaptare circulatorie la un minut-volum cardiac scăzut.

După 10 inspirații profunde pacientul trebuie să expire forțat lung și intens, timp de 20 de secunde, sau să expire împotriva unei rezistențe (de exemplu, în contra unui manometru de mercur cu o presiune de 40—60 mm Hg). Tensiunea arterială se măsoară înainte de probă, în repaus, la începutul și la sfîrșitul probei, precum și după 20 și după 40 de secunde. Deoarece determinările trebuie să se succeadă repede, trebuie acordată atenție deosebită în special presiunii sistolice, care are o evoluție în mai multe faze.

Bürger deosebea 3 tipuri de reacție : la indivizii normali (tip A) apare înainte ca presiunea intratoracică să crească, în timpul respirației forțate, o discretă scădere a presiunii, care se accentuează apoi la începutul probei, dar dispare îndată. Se constată o creștere inițială, imediat după probă, a tensiunii arteriale, care depășește cu mult valorile din repaus ; acestea sînt din nou atinse după aproximativ 40 de secunde. La indivizii foarte bine antrenați (tip C) modificarea tensiunii arteriale, înainte de expirația forțată, poate lipsi ; în timpul creșterii presiunii intratoracice tensiunea lor arterială crește continuu și net peste valoarea inițială ; la revenirea la o respirație normală după probă crește încă puțin, pentru a reveni lent la valorile de repaus. Tipul B este caracterizat prin scăderea netă a tensiunii înaintea, dar mai ales în timpul creșterii presiunii intratoracice. În unele împrejurări, această scădere poate merge pînă la colaps, iar după probă tensiunea revine numai foarte lent. Acest tip de reacție se explică printr-o tulburare a întoarcerii venoase sau prin scăderea forței de contracție a mușchiului cardiac ; probabil că volumul sanguin central este prea mic sau nu este mobilizabil. Creșterea excesivă după probă a presiunii (peste 30 mm Hg a presiunii sistolice) presupune o reglare labilă a presiunii sanguine. Testul se efectuează, de obicei, în clinostatism sau în poziție șezîndă ; ortostaza supraadăugată accentuează, bineînțeles, reacțiile hipotone ale tipului B, deseori pînă la colaps. Testul nu trebuie practicat la hipertensivi şi la vîrstnici, deoarece în timpul expiraţiei forţate creşte atît presiunea venoasă, cît şi presiunea lichidului cefalorahidian, primejduind prin aceasta circulaţia cerebrală.

Testul este foarte fiziologic, deoarece numeroase funcţii ale vieţii zilnice sînt asociate cu o creştere a presiunii intratoracice [de exemplu, ridicarea unor greutăţi mari, defecarea în caz de constipaţie, în special în clinostatism, poziţie în care efortul presor poate atinge pînă la 60 mm Hg (60)].

Cold pressure-Test

Testul presor la rece *(cold pressure-test)* după *Hines* şi *Brown* (75, 76, 77), dă indicaţii asupra reactivităţii vaselor periferice. Tehnica este simplă : pacientul stă culcat 20—60 de minute şi se măsoară de mai multe ori tensiunea arterială pînă se obţin valori constante. Se lasă pe loc manşeta tensiometrului şi se introduce mîna cealaltă pînă la articulaţia pumnului timp de 1 minut, în apă cu bucăţi de ghiaţă (la o temperatură de aproximativ 4°C). Tensiunea arterială se înregistrează la 30 şi la 60 de secunde, după introducerea mîinii în apă, şi la fiecare minut pînă la revenirea tensiunii la valorile iniţiale.

Interpretarea testului se bazează în special pe valoarea absolută a creşterii presiunii sanguine sistolice şi diastolice produsă de excitantul rece ; valoarea maximală este atinsă, de obicei, la 30 de secunde de la începutul probei. În mod normal, atît presiunea sistolică, cît şi cea diastolică cresc cu 10—20 mm Hg (grupa normoreactivilor după *Hines* şi *Brown*). O creştere diastolică sub 10 mm Hg caracterizează indivizii hiporeactivi, iar o creştere peste 20 mm Hg caracterizează pe indivizii hiperreactivi. Normotensivii cu o tensiune diastolică iniţială sub 100 mm Hg şi care au o comportare hiperreactivă în timpul probei, ar fi predispuşi în viitor la hipertensiune : conform acestei definiţii, hipertensivii sînt practic întotdeauna hiperreactivi.

După părerea noastră, în concordanţă cu *Heinecker*, *Zipf* şi *Lösch* (72), şi contrar altor păreri (190, 193), testul la rece nu este indicat pentru a detecta pe hipertensivii potenţiali. Creşterea potenţială relativă a presiunii arteriale este, de fapt, tot atît de accentuată la indivizii hipotensivi, ca şi la cei hipertensivi şi interesează în special tensiunea diastolică. La persoane în vîrstă de peste 50 de ani, apare o vasoconstricţie periferică redusă şi la hipertensivii vechi apare deseori o „inerţie a reglării“ (fig. 65). Presiunea diferenţială scade la indivizii tineri în timpul testului la rece şi creşte la indivizii mai vîrstnici. Reactivitatea vaselor periferice la excitantul rece se intensifică prin acomodare la frig (37).

Acest test era recomandat în trecut și ca probă funcțională în tumorile țesutului cromafin. Creșterea tensiunii arteriale în testul la rece apare totuși probabil pe cale neurogenă (prin excitarea receptorilor la durere ?) ; transmisia umorală (catecolamine, substanțe presoare periferice) nu poate fi luată în considerare din cauza răspunsului rapid la excitație.

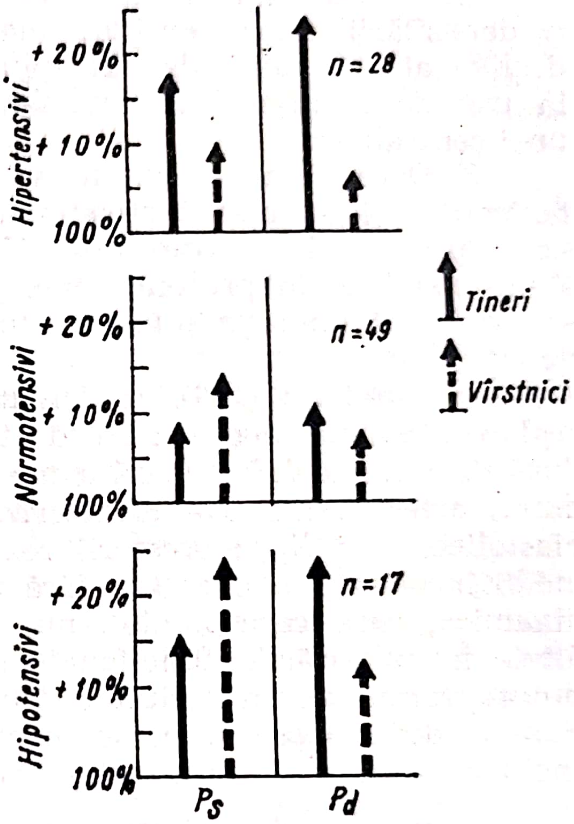


Fig. 65. — Creșterea procentuală a tensiunii arteriale sistolice (P_s) *și diastolice* (P_d) *în timpul testului presor la rece (cold-pressure-test).* Cercetări pe 58 de indivizi tineri și 36 de indivizi în vîrstă de peste 50 de ani. La indivizii în vîrstă, tensiunea diastolică crește mai puțin decît tensiunea sistolică ; la hipertensivii vechi reacția este mai redusă decît la cei tineri, ceea ce indică o „inerție de reglare" a circulației la cei mai vîrstnici (după *Fleischer* și *Jungmann*).

Proba de reglare după Schellong

Proba de reglare după *Schellong* (149), cercetează în partea I capacitatea de adaptare a distribuției volumului sanguin și reglarea tensiunii arteriale în timpul solicitării, care se produce în ortostatism, iar în partea a II-a cercetează comportarea minut-volumului și a tensiunii arteriale după un efort fizic.

Proba ortostatică. După ce s-au atins în repaus și în clinostatism valori constante și durabile ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale, pacientul este ridicat în ortostatism relaxat. Ambele membre inferioare trebuie să suporte în mod egal greutatea corpului, pentru ca pompa musculară pentru transportul sîngelui venos, să poată acționa din membrele inferioare. Frecvența pulsului și tensiunea arterială sînt măsurate la fiecare minut timp de 5—10 minute.

Dacă valorile astfel obținute se raportează la timp și se înscriu grafic, rezultă, conform reacției organismului și a rezervelor lui circulatorii, tipuri de curbe mai mult sau mai puțin tipice, pentru a căror înțelegere sînt necesare anumite date de fiziologie și de fiziopatologie :

1. Dacă în cazurile normale, în ortostatism, scăderea întoarcerii venoase din sistemul de presiune joasă este compensată de un tonus

simpatic adecvat, se constată, în cazul unei micşorări reduse a presiunii diferenţiale, o creştere discretă a presiunii arteriale medii (deci o presiune diastolică mai ridicată în prezenţa unei presiuni sistolice nemodificate) şi o creştere moderată a frecvenţei.

2. O scădere mai accentuată a întoarcerii venoase ca o consecinţă a depozitării unor cantităţi mai mari de sînge în compartimentele declive ale corpului, de exemplu în varicele membrelor inferioare sau în caz de insuficienţa tonusului venos, sînt compensate sub tabloul unei centralizări.

3. Dacă minut-volumul se micşorează, cu toate că s-a produs tahicardie şi a crescut rezistenţa arterială periferică, presiunea medie scade prin scăderea presiunii diferenţiale, mai ales prin scăderea presiunii sistolice, în prezenţa unei presiuni diastolice constante de durată sau chiar a unei presiuni diastolice crescute ; apare un colaps venos de tensiune.

4. *Schellong* (149), a denumit acest tip de reacţie tulburare de reglare hipotonă, deosebind-o de tulburarea hipodinamică, care este produsă de funcţia defectuoasă a mecanismelor de reglare nervoasă a sistemului arterial. Ea este caracterizată prin scăderea primară a presiunii diastolice, deci lipsa creşterii rezistenţei şi scăderea rapidă a presiunii medii în ortostatism, cu sau fără tahicardie. Tulburarea de reglare hipodinamică, care corespunde unui colaps de relaxare, se constată între altele în tulburările funcţionale endocrine (insuficienţa cortico- şi medulosuprarenală), în leziunile trunchiului cerebral, în cazuri de funcţionare defectuoasă a presoreceptorilor, ca şi în „inerţia de reglare“. Incidenţa acestei tulburări creşte cu vîrsta.

Tabloul tulburării hipotone se poate transforma nu rareori, în timpul unei probe ortostatice prelungite, într-un tablou de precolaps, trecînd în tipul hipodinamic cu bradicardie ; cauza ar trebui căutată în modificarea bruscă centrală a tonusului vegetativ, în sensul unui mecanism în basculă (51). Modificările pulsului şi tensiunii arteriale din colapsul de tensiune şi colapsul de relaxare sînt rapid reversibile în poziţie orizontală. Prin contracţiile musculare care apar la ridicarea activă în ortostatism şi la culcarea activă în clinostatism, se pot provoca creşteri de scurtă durată ale pulsului şi ale tensiunii arteriale. Din această cauză, efectele ortostatismului sînt mai nete, atunci cînd schimbarea poziţiei nu se face activ, ci pasiv pe o masă basculantă (de exemplu, cu ajutorul unei mese de radiologie).

Proba de efort. Pentru partea a II-a a testului de reglare şi anume reacţia la efortul fizic, *Schellong* (149) a ales pentru efort urcarea repetată de două ori, în sus şi în jos, a unei scări cu 25 trepte într-un tempo pe care pacientul studiat îl consideră ca „relativ rapid“ şi care trebuie să-l solicite într-o măsură oarecare. Testul trebuie efectuat în 40—70 de secunde, în funcţie de vîrstă şi de capacitatea lui de efort. „Imediat“ după trecerea în clinostatism se măsoară din minut în minut tensiunea arterială şi frecvenţa pulsului, pînă ce au fost din nou atinse valorile iniţiale din repaus.

În practică, testul „Schellong II“ se efectuează, de obicei, imediat după proba ortostatică. Ca efort, se utilizează deseori genuflexiuni repetate sau fandări, iar pacienţii imobilizaţi în pat efectuează ridicări rapide şi repetate în poziţia şezîndă. În toate cazurile, scopul final trebuie să fie creşterea cantităţii necesare de sînge la periferie.

Aspectul curbelor tensiunii arteriale şi ale pulsului, după efortul fizic, este variat. Gradul creşterii normale previzibile a minut-volumului în timpul şi după efort depinde de starea de antrenament, respectiv de rezerva cardiacă şi de gradul efortului. Acesta însă, este insuficient definit. Printre altele, din produsul presiunii diferenţiale şi frecvenţei se pot trage concluzii numai în anumite condiţii asupra minut-volumului cardiac (vezi p. 378).

În ciuda tuturor criticilor care au fost aduse, proba de efort după *Schellong* poate furniza informaţii de valoare. O creştere importantă a frecvenţei cardiace imediat după un efort uşor, indică o reducere a rezervei centrale de volum. Dacă scade presiunea diastolică şi mai ales presiunea diferenţială şi acestea se menţin ca atare multe minute după sfîrşitul probei, este probabil vorba de o scădere a forţei de contracţie a inimii ; în mod sigur efortul nu a putut fi efectuat decît cu o creştere a $AVDo_2$,cu o importantă datorie de oxigen Creşterea accentuată a presiunii diferenţiale în caz de stenoză mitrală sau aortică, pledează împotriva unor efecte hemodinamice importante a acestor leziuni valvulare şi poate aduce argumente în favoarea presupunerii unei „pierderi" în camera de compresie *(Windkessel)* (persistenţă de canal arterial, insuficienţă aortică), cînd scade simultan în mod important şi presiunea diastolică (semnul Bohn). Pe de altă parte, numai revenirea lentă la valorile de repaus nu este suficientă pentru a dovedi o insuficienţă prin efort. În afară de lipsa de antrenament, acest mod de comportare apare şi în tulburările de reglare vegetative cu reacţie ergotropă excesivă şi prelungită. În sfîrşit, nu rareori se observă la 1 sau 2 minute după efort, o bradicardie netă, probabil consecutivă unei evoluţii în basculă a reglării nervoase a frecvenţei cardiace ; evident, în aceste cazuri presiunea diferenţială trebuie să rămînă ridicată vreme mai îndelungată.

Deoarece reacţia tensiunii arteriale şi a pulsului după efort este variabilă, *Schellong* a căutat să aprofundeze studiul ei în partea a III-a a testului de reglare, prin cercetarea comportării duratei complexului *QRS* din electrocardiogramă, înainte şi după efortul pe scară. Înregistrarea se face în derivaţiile precordiale la interval de 1 minut, timp de 1—5 minute după efort. La cardiaci, se constată în timpul perioadei de tahicardie o lărgire a complexului *QRS*, în comparaţie cu valoarea din repaus, iar în anumite împrejurări această lărgire apare şi secundar în cursul perioadei de revenire (vezi p. 390).

Pentru efectuarea probei ortostatice trebuie să se ţină seama tot timpul de recomandările iniţiale preconizate de *Schellong* (149). Un rezultat fals-normal se poate obţine numai atunci cînd tonusul simpatic crescut prin excitaţie, compensează în momentul probei o hipotensiune bănuită din anamneză. Tulburarea funcţională se poate pune în cele mai multe cazuri în evidenţă prin ortostatism mai prelungit. Noi sîntem împotriva unei standardizări rigide a efectuării părţii a II-a şi a III-a a testului, deoarece intensitatea efortului este prea imprecis definită. S-ar ajunge în aceste cazuri la o falsă exactitudine, pe care testul nu o poate da, tocmai pentru comparaţiile interindividuale. Ar fi indicat să se varieze mai curînd efortul, în concordanţă cu toleranţa la efort apreciată pentru fiecare individ.

Ergometria

Nu s-au precupeţit eforturile pentru a aprecia cu exactitudine intensitatea efortului în cadrul probelor funcţionale de efort ale sistemului cardiocirculator sau cel puţin pentru a-l putea face reproductibil (128). O anumită standardizare a tempo-ului şi a gradului de efort, este realizată de testul Master (vezi p. 392), în care se ţine seama de greutatea şi de vîrsta pacientului; efortul depus la un test dublu pe scară se ridică la aproximativ 125 W [*Rosskamm (144)*]. *Kaltenbach* şi *Klepzig* (88) recomandă o scară, cu înălţimea reglabilă, astfel încît să se poată varia efortul în funcţie de tempo-ul în care se efectuează proba şi de greutatea corporală. Totuşi informaţii sigure în legătură cu efortul depus, nu pot fi obţinute decît prin utilizarea ergometrelor rotative, a cicloergometrelor sau prin folosirea covorului rulant (81, 129).

În fizică, travaliul depus se defineşte prin produsul dintre forţă şi distanţa parcursă pe unitatea de timp; ca unitate de măsură se utilizează în fiziologia muncii mkp/sec., mkp/min. sau Watt-ul. Pentru convertirea unei mărimi în cealaltă, se utilizează echivalenţele următoare: 1 W = 0,102 mkp/sec. = 6,12 mkp/min. 1 mkp/sec. = 9,81 W; 1 mkp/min. = 0,163 W. Un efort de 300 mkp/min. corespunde unui efort de aproximativ 50 W. Mersul liniştit pe teren plat necesită un efort de aproximativ 25 W, sportivii antrenaţi realizează la un efort maxim pînă la 400 W. Efortul necesar pentru diferite activităţi se poate calcula din tabelul lui *Hollmann* (81); 10 W sînt echivalenţi utilizării a 0,138 kcal/min.

Frecvenţa cardiacă la efort — de preferinţă determinată electrocardiografic prin derivaţii unipolare toracice, bipolare toracice sau bipolare cap-torace — poate fi utilizată după părerea lui *Sjöstrand* (162, 163), ca parametru al capacităţii de efort. Creşterea frecvenţei la 170/min., în timpul unui efort de durată (cel puţin de 3 minute, dar preferabil de 5—6 minute), indică cu aproximaţie capacitatea maximă posibilă; la această valoare ajung pacienţii cu o capacitate de efort redusă, chiar după un efort mai redus efectuat pe scară (fig. 66).

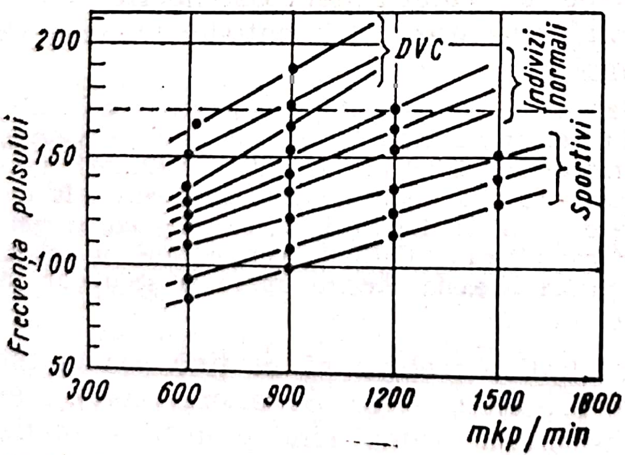


Fig. 66. — Comportarea frecvenţei pulsului la diferite grade de efort, la sportivi antrenaţi, la indivizi normali şi la cardiaci cu defecte valvulare compensate în repaus (DVC) (după *Sjöstrand*). Relaţiile diferite de economie ale circulaţiei sînt evidente [din: *Mellerowicz, H.:* Arch. kresl. Forsch. 24 (1965), 70].

Înregistrarea tensiunii arteriale în timpul efortului este dificilă din punct de vedere tehnic; valorile cele mai sigure se obțin prin metoda sîngerîndă. Comportarea tensiunii sistolice și diastolice în timpul efortului este în mod principal expresia modificărilor minut-volumului cardiac, ceilalți factori care influențează presiunea sanguină contribuind de asemenea la modificarea ei (45 *a*, 82).

Ergometria capătă o semnificație specială în cadrul diagnosticului funcțional în stenozele valvulare și în viciile cardiace congenitale cu șunt stîng-drept sau drept-stîng. Modificarea rezistențelor în marea sau în mica circulație și creșterea minut-volumului la efort, măresc gradientele de presiune în stenoza aortică, în stenoza mitrală și în stenoza pulmonară și modifică volumul de sînge șuntat, de exemplu printr-un defect septal ventricular. Prin aceasta se pot modifica fenomenele auscultatorice. Pentru analiza cantitativă este însă necesar cateterismul cardiac.

Capacitatea funcțională este determinată numai de rezervele funcționale ale sistemului cardiocirculator, numai atunci cînd funcția respiratorie este normală. Pe de altă parte, în cazul în care nu există o tulburare a mecanicii respiratorii sau a schimbului de gaze între sînge și alveolele pulmonare, modificarea fixării oxigenului în timpul efortului furnizează și date de referință pentru aprecierea funcțiilor cardiovasculare. Metodele spiroergometrice, vezi cap. „Aparatul respirator". Aici se va aminti doar că școala lui Knipping își sprijină în mod preferențial aprecierea pe capacitatea de fixare a oxigenului în condiția de *vita maxima*, în timp ce grupul din Freiburg condus de *Reindell* și cercetătorii suedezi, corelează fixarea oxigenului cu comportarea circulatorie la efort maxim și mărimea inimii determinată radiologic în clinostatism. Între altele, ei consideră ca o măsură a capacității funcționale pulsul maxim de oxigen sau echivalentul de oxigen, adică raportul între fixarea O_2/min. și frecvența pulsului/min.; această valoare variază în medie de la 4,1 în repaus pînă la 30 la sportivii bine antrenați la efortul maximal. În prezența unei funcții pulmonare normale, înainte de toate el este dependent de volumul sistolic cardiac și de AVD_{O_2}. Alte corelații există între mărimea inimii și efort („raportul volum cardiac-efort" = volum cardiac/puls max. de O_2)* și între volumul sanguin, mărimea inimii și capacitatea funcțională efort (vezi p. 417—418, fig. 76). Detalii asupra metodei se pot găsi la *Hollmann*, *Reindell*, *Klepzig* etc. (81, 82, 128, 137, 138, 140, 162—164).

La pacienții imobilizați la pat sau la copiii mici, deseori nu se poate face nici efortul fizic și nici determinarea ergometrică. În litera-

---

* Raportul capacității funcționale cardiace la efort după *Alleröder* și *Landen* (81) cuprinde însă relația următoare:

$$\frac{(\text{Fixarea}-O_2 \text{ în 5 min. timp de efort})}{(\text{Fixarea}-O_2 \text{ în 5 min. timp de efort} + 8 \text{ min. timp de revenire})}$$

tură există diferite probe funcţionale, care permit aprecierea limitei funcţionale de efort şi în asemenea cazuri. Dintre acestea se vor expune aci pe scurt numai cîteva.

Timpul de apnee

Timpul de apnee permite să se aprecieze în mare funcţia cardiopulmonară. Individul sănătos poate să-ţi reţină respiraţia cel puţin 25—30 de secunde, după o inspiraţie maximală, şi minimum 20 se secunde, după expiraţie. Deficitul de O_2 produs de apnee este imediat compensat mai ales prin respiraţii ample. Testul este dependent de cooperarea pacientului. Simularea unui timp de apnee scurtat poate fi recunoscută prin faptul că după apnee, cînd creşte frecvenţa respiraţiilor, respiraţia devine mai puţin amplă. Valori patologice apar nu numai în caz de reducere a minut-volumului cardiac, ci şi în tulburările funcţionale pulmonare.

Testul de apnee corespunde cifrei pînă la care pacientul poate număra încet, începînd de la cifra 1, într-o singură inspiraţie. Valoarea minimă normală este 20.

Proba colapsului după Schwalm (158)

Proba colapsului se foloseşte pentru aprecierea volumului sanguin de rezervă. Prin aşezarea timp de 20 de minute a unei manşete de la aparatul de tensiune în partea superioară a ambelor coapse şi realizînd în manşete o presiune cu 10 mm Hg peste tensiunea diastolică măsurată la nivelul braţului, se produce la pacientul în clinostatism o „hemoragie" arterială internă. Tensiunea arterială şi frecvenţa pulsului se înregistrează din 3 în 3 minute, tot timpul cît este aplicată manşeta şi 10 minute după îndepărtarea ei, apoi valorile obţinute sînt comparate cu cele iniţiale.

Această manevră retrage din circulaţie aproximativ 700—800 ml de sînge. Gradul centralizării circulatorii astfel produse, în special apariţia unui colaps de tensiune sau de relaxare, aduc indicaţii — mai ales după deperdiţii sanguine — în legătură cu compensarea adecvată sau doar aproximativă, a pierderii de volum sanguin.

Teste farmacologice

S-a încercat, de asemenea, reproducerea efectului solicitării prin efort fizic, prin influenţarea farmacologică a circulaţiei. Aceasta pare să reuşească la copiii mici prin perfuzia de Aludrin (isopropil-noradrenalină) în doza de 1 µg/kilocorp/min. (90) Din rezultatele obţinute de *Keck*, reiese că mărimea frecvenţei cardiace în timpul perfuziei produce o creştere a minut-volumului, în timp ce volumul sistolic rămîne practic nemodificat. La adulţi însă, nu se obţine cel mai adesea decît o modificare a rezistenţei. Creşterea presiunii sanguine în sistemul arterial produsă printr-o perfuzie cu Novadral este utilizată de *Hauch* şi *Meier-Sydow* (64), pentru punerea în evidenţă a defectelor septale ventriculare, în timp ce *Hauch* (62) propune să se aprecieze capacitatea de acomodare a circulaţiei pulmonare, în timpul unei perfuzii, cu derivaţi din grupul teofilinei, prin scăderea presiunii sanguine în circulaţia pulmonară, în caz de hipertensiune pulmonară. Şi în acest caz nu se pot obţine date sigure decît prin cateterism cardiac.

Testul cu veritol în care se înregistrează în clinostatism, la intervale de 3—5 minute timp de 30—40 de minute, tensiunea arterială şi pulsul după injectarea intramusculară a unei fiole (0,02 g) din acest derivat adrenalinic, cercetează mai curînd reactivitatea vaselor periferice. Reacţia este în mare măsură dependentă de calitatea reglării tensiunii arteriale (126). La individul normal, se remarcă o creştere a tensiunii arteriale, în special cu mărirea tensiunii diferenţiale, fără creşterea semnificativă a frecvenţei cardiace, deseori chiar cu bradicardie. Apariţia unei tahicardii importante fără modificarea tensiunii arteriale, în special în cazul unei hipotensiuni iniţiale, scăderea tensiunii sistolice sau lipsa de răspuns, sînt considerate ca patologice, fără însă să se poată trage vreo concluzie sigură asupra cauzei lor. O asemenea comportare se observă, de altfel, atît la bolnavii cardiovasculari, cît şi la persoane cu labilitate vegetativă. Proba a fost preconizată pentru a da indicaţii preoperatorii asupra riscului chirurgical ; pentru acest scop ea este în mod sigur neadecvată.

Electrocardiograma

Diferenţele de potenţial electric, care apar o dată cu activitatea mecanică a cordului, au doar o relaţie temporară directă cu activitatea inimii. În comparaţie cu aceasta, nici tensiunea arterială în marea sau mica circulaţie şi nici volumul sistolic, nu sînt corelate nemijlocit cu electrocardiograma. Constatarea lui *Schaefer* (148), că „electrocardiograma este o metodă ajutătoare necesară în clinică“ şi prin aceasta „preferinţa faţă de alte metode diagnostice ar reprezenta un postulat biologic“, nu poate fi deajuns subliniată. Tulburări funcţionale grave ale inimii (de exemplu, cele produse experimental ca o consecinţă a influenţării cuplării electromecanice în condiţii de spoliere de Ca^{++}) (36), sînt compatibile cu un aspect electrocardiografic normal. Dimpotrivă, funcţia cardiacă nu este neapărat afectată în prezenţa unei electrocardiograme patologice, aşa cum se observă la persoane cu o capacitate funcţională normală la efort şi care au un bloc de ramură sau un sindrom Wolff-Parkinson-White. Pentru cazul individual, în cazul unui aspect electrocardiografic anormal, se vor cerceta modificările care pot explica acest aspect şi valoarea lor în relaţie cu funcţia cardiacă.

Tulburările de *excitabilitate şi de conducere a stimulului* de la atrii la ventriculi, precum şi automatismul activ al unor centri heterotropi, se pot pune în evidenţă numai prin electrocardiogramă şi tocmai apariţia sau accentuarea acestor anomalii, în timpul unei solicitări prin efort, poate reduce în mod semnificativ rezerva de frecvenţă cardiacă. O bradicardie fixată, de exemplu în blocul atrioventricular total, şi o tahicardie accentuată existentă în repaus, de orice origine, sînt în acest sens echivalente din punct de vedere funcțional. Absența legăturii normale între activitatea atrială și cea ventriculară modifică în mod secundar tipul de contracție ventricular. Scăderea posibilă a capacității funcționale cardiace, care apare în cursul tulburărilor de ritm la persoane cu o frecvență cardiacă normală, sînt cel mai probabil produse de modificarea umplerii diastolice, condiții în care activitatea inimii poate deveni neeconomică. Trebuie reamintit aci că există cu siguranță extrasistole unifocale fruste (46, 168).

Desincronizarea activității ventriculare prin tulburarea de *conducere a excitației*, deci un bloc de ramură, nu are consecințe pentru contracția cardiacă, dacă nu este expresia unor leziuni difuze ale miocardului ventricular sau a unui proces inflamator florid. Atipia de conducere intraventriculară, așa-numitul bloc de ramură incomplet, poate reprezenta stadiul precoce al unui bloc de ramură complet; totuși acest aspect apare mult mai des în caz de supraîncărcare accentuată prin volum sau în caz de supraîncărcare moderată prin presiune a unui ventricul, sau la indivizi tineri cu traiect de ejecție drept alungit. Pentru diagnosticul acestor aspecte, sînt necesare pe lîngă derivațiile uzuale standard și precordiale și derivații unipolare în regiunea tractului de ejecție ventricular drept (41, 52).

În sfîrșit, interpretarea modificărilor fazei terminale a electrocardiogramei poate fi dificilă și problematică. La baza acestora stau, de obicei, alterări locale ale duratei excitației și/sau ale modului retragerii excitației din miocardul ventricular. Electrocardiograma singură poate rar să hotărască dacă aceste modificări sînt produse de o influență nervoasă sau umorală sau prin leziuni toxice, inflamatorii sau hipoxemice. Tabloul electrocardiografic trebuie corelat cu anamneza și cu celelalte date clinice, pentru a fi o metodă adjuvantă cu adevărat utilă (70, 83, 98, 111; 112; 147, 148). În acest context, sînt deseori utile și modificările provocate ale funcției cardiovasculare, în special cînd trebuie dovedită o scădere absolută sau relativă a rezervei coronariene.

Electrocardiograma în ortostatism

Importanța electrocardiogramei în ortostatism a fost sigur supraevaluată. Este imposibil ca la baza modificărilor segmentului *ST* și undei *T*, care apar în ortostatism să stea întotdeauna o insuficiență coronariană acută, analoge de exemplu cu cercetările anatomopatologice pe iepuri, la care această poziție a corpului este absolut nefiziologică. La om, în poziție verticală, apare în primul rînd printre altele, o creștere a tonusului simpatic, la care se adaugă redistribuția volumului sanguin cu umplere cardiacă redusă, rotarea inimii și o poziție modificată a diafragmului. Modificările electrocardiografice din ortostatism apar în special la persoane vasolabile; corelația cu tulburările circulatorii din ortostatism nu este atît de strînsă, încît să se poată diagnostica din electrocardiogramă comportarea tensiunii arteriale în poziție verticală, singura de interes real.

Testul cu ginergen

Prin testul cu ginergen se poate diferenția pe electrocardiogramă influența unui tonus simpatic crescut asupra modificărilor segmentului *ST* și a undei *T* din repaus și din ortostatism. După injecția intravenoasă de 0,25—0,50 mg tartrat de ergotamină sau de dihidroergotamină se observă, deseori, normalizarea unui aspect modificat neurovegetativ, concomitent cu scăderea frecvenței cardiace. Uneori sînt necesare doze mai ridicate, pînă la 1,0 mg, care însă ca și doza de 0,5 mg, pot produce greață și vărsături sau colaps ortostatic sever.

Electrocardiograma de efort

Electrocardiograma de efort tinde să pună în evidență expresia electrică a tulburărilor latente ale funcției cardiace printr-un travaliu cardiac crescut. Este clar că și în acest caz trebuie luate în considerație relațiile relativ vagi amintite mai sus, între activitatea mecanică și cea electrică a miocardului. Astfel, nici electrocardiograma după efort nu poate da relații directe asupra insuficienței de contracție astfel provocată; prin apariția modificărilor tipice, se pot trage numai concluzii indirecte. Atunci cînd electrocardiograma înregistrată în repaus prezintă deja alterări severe ale traseului, ar trebui să se renunțe la electrocardiograma de efort sau în orice caz trebuie efectuată numai în prezența medicului.

Creșterea solicitării de presiune sau de volum a inimii poate fi produsă prin orice tip de efort fizic; un travaliu muscular, asociat cu o creștere a presiunii intratoracice, declanșează, bineînțeles, și modificările de reglare circulatorie descrise pentru proba Valsalva (vezi p. 379). Dezideratul minim este de a se standardiza individual efortul în așa fel, încît să se ia în considerație capacitatea presupusă la efort a individului respectiv. În practică, se utilizează cel mai adesea genuflexiunile, respectiv flectări ale trunchiului, care însă sînt mișcări neobișnuite pentru mulți pacienți, și care prezintă dezavantajul că necesită un efort a cărui intensitate nu este întotdeauna reproductibilă. Fără îndoială, efortul efectuat cu ergometrul, se dozează cel mai bine, celelalte metode, care iau în considerare și ponderea corporală a individului studiat, au fost expuse la capitolul ergometrie (vezi p. 384).

Pentru interpretarea electrocardiogramei de efort trebuie luate în considerare, după *Holzmann* (83), următoarele puncte de vedere: 1) importanța primordială revine capacităţii absolute de efort, deci intensităţii şi duratei efortului ; 2) trebuie deosebită o reacţie imediată de una tardivă ; 3) atît în repaus, cît şi imediat, la 3 şi la 5—6 minute după efort trebuie înregistrate nu numai derivaţiile periferice, ci şi derivaţiile precordiale, în care apar cel mai adesea modificările (de exemplu, cu un aparat cu 3 înscrieri simultane se vor înregistra V_2, V_4 şi V_6). Foarte expresivă s-a dovedit cel mai deseori derivaţia V_4, deseori şi derivaţia dorsală a lui *Nehb ;* 4) există sau nu o modificare poziţională a inimii ; după efort deseori diafragmul este mai coborît ; 5) trebuie luat în considerare tonusul vegetativ momentan al pacientului studiat ; 6) modificări ale aspectului curbei pot fi produse chiar numai de modificarea frecvenţei cardiace ; 7) modificarea electrocardiogramei după efort poate depinde şi de factori metabolici şi de starea de antrenament a întregului organism.

Pentru cazul izolat, se consideră ca patologice apariţia sau accentuarea după efort a tulburărilor de ritm (cu excepţia aritmiei respiratorii mai accentuate şi a bradicardiei sinuzale secundare), precum şi apariţia unei alungiri a timpului de conducere atrioventricular peste 0,20 sec., a unui bloc atrioventricular complet sau a perioadelor Wenckebach. Variaţiile segmentului *PQ* între limitele normale de 0,12—0,20 sec., indică însă doar influenţe neurovegetative mai pronunţate, chiar atunci cînd timpul de conducere nu urmează evoluţia normală a frecvenţei (scurtarea lui paralel cu creşterea frecvenţei) (25, 127). Creşterea amplitudinii undelor *P,* în special în derivaţiile II şi III, în sensul unui *P* simpaticotonic, este frecvent după efort în ortostatism la indivizii sănătoşi ; dacă însă apar potenţiale atriale anormale, mai ales un *P* de tip stîng sau drept tipic, în derivaţiile precordiale drepte V_1 şi V_2, atunci se poate presupune o creştere a presiunii atriale, deci, în anumite împrejurări, o insuficienţă a contracţiei ventriculului respectiv.

În general, o dată cu ridicarea frecvenţei, durata complexului *QRS* se micşorează. O comportare inversă apărută după efort, este considerată de *Schellong* (149), în partea a III-a a probei sale funcţionale, ca semn al unei afectări cardiace, cînd alungirea depăşeşte 2 milisec. Totuşi deseori aceasta este greu de stabilit, deoarece după efort se suprapune adesea miograma pe electrocardiogramă.

Durata *QT* depinde de reglarea vegetativă, probabil numai pe cale simpatică. După efort ea se poate scurta, se poate mări secundar sau poate rămîne nemodificată. Relaţia cu frecvenţa cardiacă devine adesea mai puţin fixă ca în repaus, astfel încît rezultă deseori în mod foarte net o alungire relativă, o dată cu creşterea frecvenţei, care însă rămîne în limitele normale ale diagramei lui *Lepeschkin* (112) [şi *Heinecker* (70)] la sănătoşi şi la labilii vegetativi. Modificările relative ale duratei intervalelor *QT* şi *PQ* în funcţie de frecvenţă nu sînt întotdeauna de acelaşi sens (172).

Cea mai mare importanţă o au modificările fazei de repolarizare după proba de efort. Ele pot fi expresia unor influenţe neurovegetative modificate, unor leziuni miocardice inflamatorii sau unei insuficienţe coronariene, care devine manifestă prin proba de efort. Trebuie schiţate pe scurt reacţiile observate la sănătoşi : amplitudinea undei *T* are o relaţie strînsă cu frecvenţa ; amplitudinea undelor *T* se micşorează în general într-o tahicardie mai accentuată, iar în derivaţia III, uneori şi în derivaţia II unda *T* se poate negativa. Pe baza teoriei electrocardiogramei expusă de *Schaefer* (174), se poate expune aci o explicaţie plauzibilă prin reducerea gradientului ventricular. Deseori după efort, segmentul *ST* începe net sub linia izoelectrică (unirea segmentelor *PQ*) şi continuă oblic ascendent pînă la unda *T*, care este aplatizată sau discret pozitivă ; o joncţiune *ST* atît de joasă, respectiv o „subdenivelare ascendentă a segmentului *ST*“ nu are semnificaţie patologică.

„Subdenivelarea descendentă a segmentului *ST*“, subdenivelarea concavă sau cea orizontală de *ST*, precum şi o undă *T* negativă preterminal sau chiar „coronariană“, apărute după efort, sînt sigur anormale. Cel mai adesea sînt expresia metabolismului modificat hipoxemic al miocardului, mai ales la nivelul straturilor interne subendocardiace, ca o consecinţă a disproporţiei între necesitatea de sînge a miocardului şi aportul sanguin prin arterele coronare, practic întotdeauna de cauză organică. Cînd aceste modificări apar numai imediat după efort şi dispar odată cu retrocedarea tahicardiei, sînt expresia unei componente funcţionale şi anume scurtarea duratei diastolei în tahicardie. În cazul unor tulburări de nutriţie mai severe ale inimii, repolarizarea alterată persistă multe minute după normalizarea frecvenţei (fig. 67).

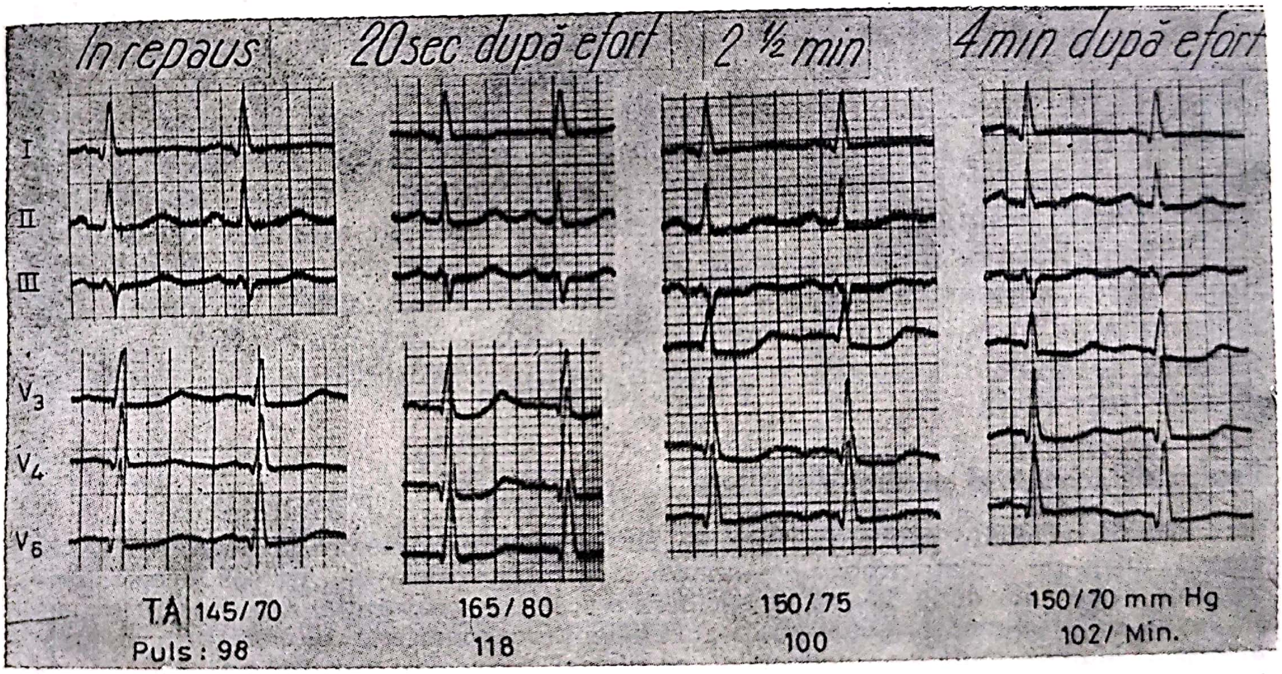


Fig. 67. — Electrocardiograma unui pacient în vîrstă de 72 de ani cu scleroză coronariană. După urcarea a 23 de trepte în 20 de secunde, apar dureri tipice anginoase. Pe ECG apare, imediat după creşterea frecvenţei, o subdenivelare în covată a segmentului *ST* în V_3 şi V_4, iar după revenirea la frecvenţa de repaus, apare o subdenivelare descendentă a segmentului *ST*.

Testul celor două trepte

Master (125) a propus special pentru diagnosticul funcţional electrocardiografic testul celor 2 trepte *(two-step exercise test)*, care constă în urcarea unei scări duble cu două trepte, exact în 90 de secunde în 4 paşi, în tactul unui metronom (înălţimea şi adîncimea unei trepte = 22,5 cm, lărgimea 65 cm); la bătaia a 5-a şi a 6-a a metronomului, se face întoarcerea. Numărul şi viteza urcării pe scară variază după vîrstă, greutate şi sex (vezi tabelul XLVI). Dacă electrocardiograma de repaus este normală, ca şi cea efectuată imediat, la 3 (6) şi 10 minute după efort, care nu arată modificări patologice ale traseului, se poate face imediat un test dublu, în care pacientul trebuie să execute în exact 3 minute dublul numărului de urcări pe scară. Acest test corespunde unui efort de aproximativ 125 waţi. Dacă se măsoară concomitent şi tensiunea arterială, testul poate fi folosit şi pentru explorarea funcţională a circulaţiei.

După *Master* următoarele modificări electrocardiografice pledează pentru o insuficienţă coronariană: 1) subdenivelarea cu peste 5 mm a segmentului *ST*; 2) aplatizarea sau negativarea unei unde *T*, care era pozitivă; 3) transformarea unei unde *T*, care era negativă, într-o undă *T* aplatizată sau pozitivă; 4) apariţia de extrasistole frecvente sau a unei alte aritmii; 5) alungirea duratei complexului *QRS*; 6) împăstarea undei *Q*; 7) alungirea duratei intervalului *PQ*; 8) apariţia unui bloc.

Unele dintre aceste criterii (de exemplu numerele 1, 2, 7) nu sînt, după părerea noastră, prea precis definite [de consultat şi datele lui *Holzmann* (83), p. 389]. Un test negativ după efort nu exclude o insuficienţă coronariană, totuşi în prezenţa unui test dublu Master negativ, ea este improbabilă.

Proba de apnee şi proba Valsalva

Dintre celelalte probe funcţionale cu înregistrarea electrocardiografică se va aminti doar pe scurt proba de apnee şi proba Valsalva. Apneea inspiratorie maximă determină după 20—60 de secunde o scădere a saturaţiei arteriale în oxigen şi poate astfel pune în evidenţă o insuficienţă coronariană latentă prin hipoxie arterială. Mai de mult s-a încercat să se ajungă la acelaşi rezultat prin respirarea unui amestec gazos sărac în oxigen, procedeu care însă nu este complet lipsit de risc la cardiaci. Dimpotrivă, modificările dinamicii circulatorii, care apar în cursul probei Valsalva şi după aceasta, sînt utilizate ca test de solicitare. Nu se acordă însă o importanţă mai mare acestor metode.

În încheiere, se vor rezuma încă odată, datele asupra stării funcţionale pe care le poate furniza diagnosticul electrocardiografic:

1. Înregistrarea electrocardiogramei în repaus şi, în unele împrejurări, şi după efort este indispensabilă pentru aprecierea rezervei de frecvenţă de care dispune inima.

2. În cazul unei curbe electrice normale sau doar discret patologice în repaus, înregistrarea electrocardiogramei după un efort măsurat progresiv, furnizează date asupra rezervei coronariene, atunci cînd apar

TABELUL XLVI

Testul celor două trepte al lui Master

[din: Triangel 1 (1952), 11]

Greutatea kg	Virsta							
	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44
18– 22	35	36 (33)	(33)					
23– 26	33	35 (33)	32 (32)					
27– 31	31	33 (32)	31 (30)					
32– 35	28	30 (32)	30 (29)					
36– 40	26	30 (28)	29 (28)	29 (28)	29 (28)	28 (27)	27 (26)	27 (24)
41– 44	24	29 (27)	28 (26)	28 (27)	28 (26)	27 (25)	27 (24)	26 (23)
45– 49	22	27 (25)	27 (25)	28 (26)	28 (26)	27 (25)	26 (24)	25 (23)
50– 53	20	26 (23)	26 (23)	27 (25)	27 (25)	26 (24)	25 (23)	25 (22)
54– 58	18	24 (22)	25 (22)	26 (24)	27 (24)	26 (23)	25 (22)	24 (21)
59– 63	16	23 (20)	24 (20)	25 (23)	26 (23)	25 (22)	24 (21)	23 (20)
64– 67		21 (18)	23 (19)	24 (22)	25 (22)	24 (21)	24 (20)	23 (19)
68– 72		20 (17)	22 (17)	24 (21)	25 (20)	24 (20)	23 (19)	22 (19)
73– 76		18 (15)	21 (16)	23 (20)	24 (19)	23 (19)	22 (18)	22 (18)
77– 81		(13)	20 (14)	22 (19)	23 (18)	23 (18)	22 (17)	21 (17)
82– 85			19 (13)	21 (18)	23 (17)	22 (17)	21 (17)	20 (16)
86– 90			18 (12)	20 (17)	22 (16)	21 (16)	21 (16)	20 (15)
91– 94				19 (16)	21 (15)	21 (15)	20 (15)	19 (14)
95– 99				18 (15)	21 (14)	20 (14)	19 (14)	18 (13)
100–104				17 (14)	20 (13)	20 (13)	19 (13)	18 (13)

Greutatea kg	Virsta						
	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79
36– 40	26 (23)	25 (22)	25 (21)	24 (21)	23 (20)	23 (19)	22 (18)
41– 44	25 (22)	25 (22)	24 (21)	23 (20)	22 (19)	22 (19)	21 (18)
45– 49	25 (22)	24 (21)	23 (20)	22 (19)	22 (18)	21 (18)	20 (17)
50– 53	24 (21)	23 (20)	23 (19)	22 (18)	21 (18)	21 (17)	20 (16)
54– 58	23 (20)	23 (19)	22 (19)	21 (18)	20 (17)	20 (16)	19 (15)
59– 63	23 (19)	22 (19)	21 (18)	20 (17)	20 (16)	19 (15)	18 (15)
64– 67	22 (19)	21 (18)	20 (17)	20 (16)	19 (16)	18 (15)	18 (14)
68– 72	21 (18)	20 (17)	20 (16)	19 (16)	18 (15)	18 (14)	17 (13)
73– 76	21 (17)	20 (16)	19 (16)	18 (15)	18 (14)	17 (13)	17 (12)
77– 81	20 (16)	19 (16)	18 (15)	18 (14)	17 (13)	17 (13)	16 (12)
82– 85	19 (16)	19 (15)	18 (14)	17 (14)	16 (13)	16 (12)	15 (11)
86– 90	19 (15)	18 (14)	17 (13)	16 (13)	15 (12)	15 (12)	14 (11)
91– 94	18 (14)	17 (13)	16 (13)	16 (12)	15 (11)	14 (11)	14 (10)
95– 99	17 (13)	17 (13)	16 (12)	15 (11)	14 (11)	14 (11)	13 (10)
100–104	17 (12)	16 (12)	15 (11)	14 (11)	13 (10)	13 (10)	12 (9)

Cifrele în paranteze reprezintă valorile la persoane de sex feminin. Numărul urcărilor pe scară în 90 sec. Exemplu: greutatea 18 kg: virsta 10–14 ani = 36 urcări pe scară pentru persoane de sex masculin şi 33 de urcări pe scară pentru persoane de sex feminin în 90 sec. (după *Master*).

modificări tipice ale fazei de repolarizare. „Intensitatea irigaţiei coronariene“ poate fi afectată direct prin scleroză coronariană sau indirect prin hipertrofie miocardică peste greutatea critică ; în cel de al doilea caz, apar aproape întotdeauna semne de hipertrofie ventriculară pe electrocardiogramă. Celelalte cauze ale insuficienţei coronariene trebuie diferenţiate cu ajutorul altor metode de cercetare.

3. Compensarea, în unele împrejurări, distructivă, a unor leziuni cardiace extinse, prin utilizarea rezervei de hipertrofie, se poate recunoaşte pe electrocardiogramă prin apariţia semnelor de hipertrofie, după depăşirea greutăţii critice a inimii, mai ales în sectoare miocardice distincte.

4. În ceea ce priveşte rezerva de volum, reglarea presiunii arteriale şi întoarcerea venoasă, electrocardiograma poate furniza tot atît de puţine date cît şi despre contractilitatea miocardului. Totuşi din aspectul electrocardiografic corelat cu alte metode de cercetare, se pot obţine indicaţii preţioase în legătură cu situaţia actuală şi cu intensitatea solicitării unor compartimente cardiace izolate. Pe de altă parte, în unele împrejurări, numai electrocardiograma poate elucida cauza unei tulburări de contractilitate sau a unei stări de centralizare a circulaţiei, prin punerea în evidenţă a unui infarct miocardic întins.

Vectocardiografia

Diferenţele de potenţial ale inimii se pot înregistra şi direct ca buclă vectorială cu ajutorul unui oscilograf catodic. Poziţia vectorilor rezultanţi, respectiv bucla vectorială spaţială, se construieşte prin proiecţia în diferitele planuri spaţiale. Diferitele metode se deosebesc în principiu prin alegerea derivaţiilor şi planurilor spaţiale.

În anumite cazuri se pot diferenţia — mai ales din forma buclei vectoriale în planul frontal — tulburări de conducere benigne ale inimii, de tulburări intraventriculare ale propagării excitaţiei produse de o hipertrofie sau o dilataţie unilaterală. Vectocardiografia nu se pretează însă pentru înregistrări de rutină, deoarece nu există încă o standardizare a metodei (8, 38, 41, 180 ; 181).

Anexă: Diagnosticul enzimatic al infarctului miocardic

Determinarea activităţii enzimelor în serul sanguin este de o mare importanţă pentru diagnosticul infarctului miocardic, deoarece electrocardiograma poate fi încă normală în cursul primelor 24 de ore. Metodele de determinare ale fermenţilor serici sînt expuse în altă parte (vezi p. 324). Într-un infarct miocardic acut se constată, în 95% din totalul cazurilor, o creştere a activităţii serice mai ales a transaminazei glutamicoxalacetice (TGO), a transaminazei glutamicpiruvice (TGP), a lacticodehidrogenazei (LDH) şi a fosfocreatinkinazei (CPK). Evoluţia lor în timp este indicată în tabelul XLVII. Nici una din reacţiile enzimatice, prin ea însăşi, nu este specifică pentru necroza ţesutului miocardic. Reacţii pozitive ale LDH, TGP şi TGO au fost observate şi în leziunile hepatice şi în infarctele pulmonare, iar fosfocreatinkinaza este specifică pentru ţesutul muscular. De mare valoare este aprecierea sinoptică a mai multor reacţii în legătură cu tabloul clinic şi electrocardiografic (65, 66, 167).

TABELUL XLVII

Activitatea enzimelor în infarctul miocardic
(după **Stein** şi **Eggstein**)

	Limita superioară normală	Apariţia	Creşterea în infarctul miocardic	
			Maximum	Normalizarea
CPK	1 mU/ml	2—3 ore	2 zile	3—6 zile
LDH	195 mU/ml	1 zi	3—4 zile	2 săptămîni
TGO	12 mU/ml	4—8 ore	2—3 zile	după a 6-a zi
TGP	12 mU/ml	foarte puţin modificată Raportul TGO/TGP $\geqslant$ 1,0		

Mecanocardiografia

Înregistrarea fenomenelor mecanice legate de ciclul cardiac furnizează date importante asupra comportării dinamicii cardiace şi asupra coordonării dintre activitatea cardiacă şi circulaţia periferică. În primul rînd, este vorba aici despre manifestările stetacustice şi pulsul vascular, precum şi despre vibraţiile de frecvenţă joasă ale peretelui toracic.

Fonocardiografia

Urechea umană este capabilă să sesizeze diferenţe mici cantitative şi decalaje discrete de timp ale unui sunet, spre deosebire de ochi care poate diferenţia mult mai bine diferenţe optice discrete. Pe de altă parte, simţul acustic prin „muzicalitatea" lui, poate diferenţia mai bine ca percepţia optică, proprietăţile calitative ale unui fenomen acustic, de exemplu suprapunerea unor frecvenţe diferite. Din această cauză, fonocardiograma este superioară auscultaţiei, în special pentru diferenţierea în timp a fenomenelor stetacustice cardiace, deşi ambele metode se completează. Înregistrarea optimă a fenomenelor stetacustice momentane trebuie efectuată în focarul lor de intensitate maximă, care se stabileşte prin auscultaţie ; fonocardiograma ar trebui de aceea întotdeauna înregistrată în mai multe puncte ale suprafeţei toracelui.

Din motive tehnice se utilizează diferite filtre pentru înregistrarea fenomenelor stetacustice cardiace. Pentru stabilirea domeniului de frecvenţă a acestor filtre s-a dovedit utilă folosirea intervalelor de octavă. Ele cuprind următoarele domenii de frecvenţă [denumirea frecvenţelor filtrelor după *Maas* (124) între paranteze] : *tt* (17,5 Hz) cca. 15—50 Hz ; *t* (35 Hz) cca. 20—70 Hz ; m_1 (70 Hz) cca. 60—160 Hz ; m_2 (140 Hz) cca. 130—250 Hz ; *h* (250 Hz) cca. 230—700 Hz. În fiecare caz, limitele sînt dependente de capacitatea de amplificare (79, 80, 123, 124).

Variaţia zgomotelor şi suflurilor cardiace legate de modificările ciclului cardiac în diferite stări funcţionale pot fi interpretate prin înregistrarea de fonocardiograme în clinostatism şi în ortostatism, după efort sau în decubit stîng (47) (fig. 68). Pentru acest diagnostic funcţional precum şi pentru interpretarea fonocardiogramelor, sînt valabile principiile expuse pentru auscultaţie (vezi p. 370). Această metodă obiectivă pune însă mai bine în evidenţă — în comparaţie cu impresia auditivă subiectivă — forma şi caracterul exact asupra frecvenţei suflurilor şi zgomotelor cardiace, dar mai ales desfăşurarea lor în timp faţă de fazele ciclului cardiac care pot fi recunoscute din electrocardiograma înregistrată simultan.

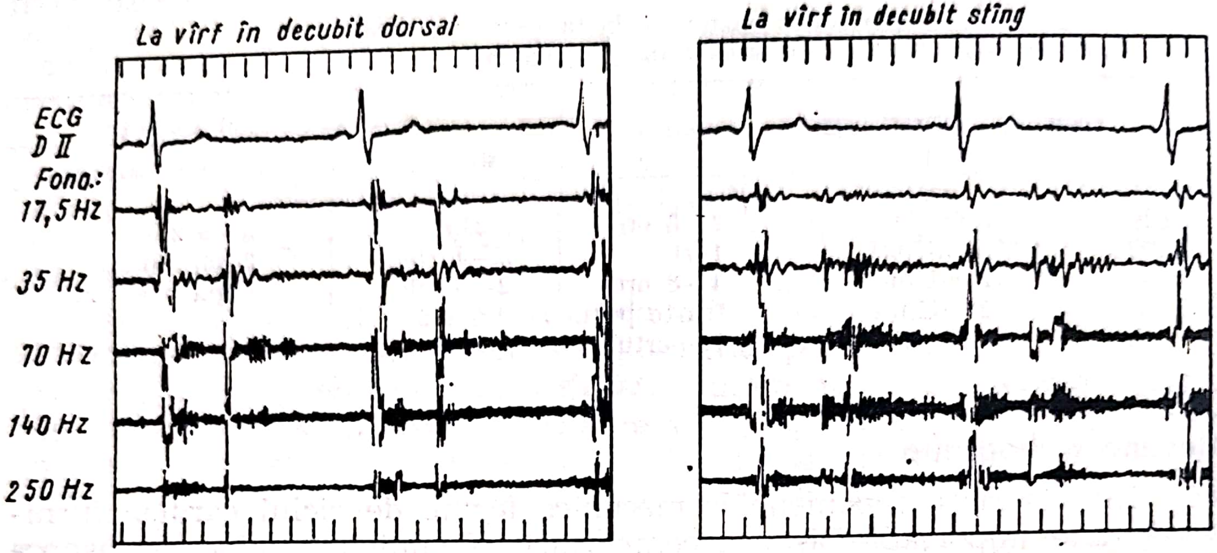

La vîrf în decubit dorsal
La vîrf în decubit stîng
ECG
D II
Fono.:
17,5 Hz
35 Hz
70 Hz
140 Hz
250 Hz

Fig. 68 a. — Fonocardiograma unui pacient în vîrstă de 16 ani cu un defect valvular mitral. Fenomenele stetacustice caracteristice pentru stenoza predominantă hemodinamic, devin nete doar în decubit stîng.

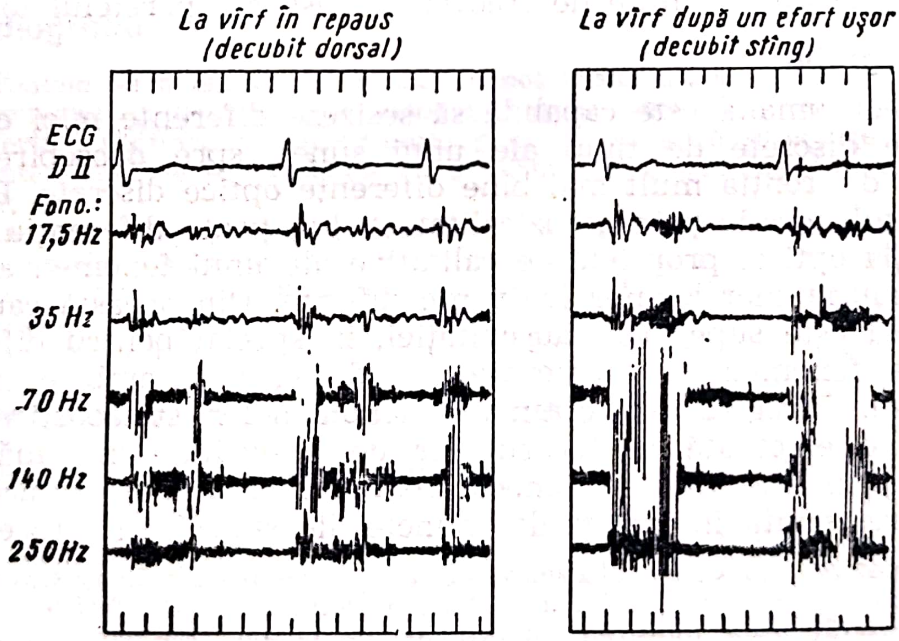

La vîrf în repaus
(decubit dorsal)
La vîrf după un efort uşor
(decubit stîng)
ECG
D II
Fono.:
17,5 Hz
35 Hz
70 Hz
140 Hz
250Hz

Fig. 68 b. — Fenocardiograma unei paciente în vîrstă de 39 de ani cu un defect valvular mitral combinat (predominant insuficienţă mitrală). După 5 flectări ale trunchiului, suflul sistolic înregistrat la vîrf în decubit stîng devine predominant şi capătă o tonalitate muzicală.

Cele expuse se referă în special la intervalul de timp dintre zgomotul al II-lea cardiac și clacmentul de deschidere mitral din stenoza mitrală. Acesta este cu atît mai scurt cu cît presiunea din atriul

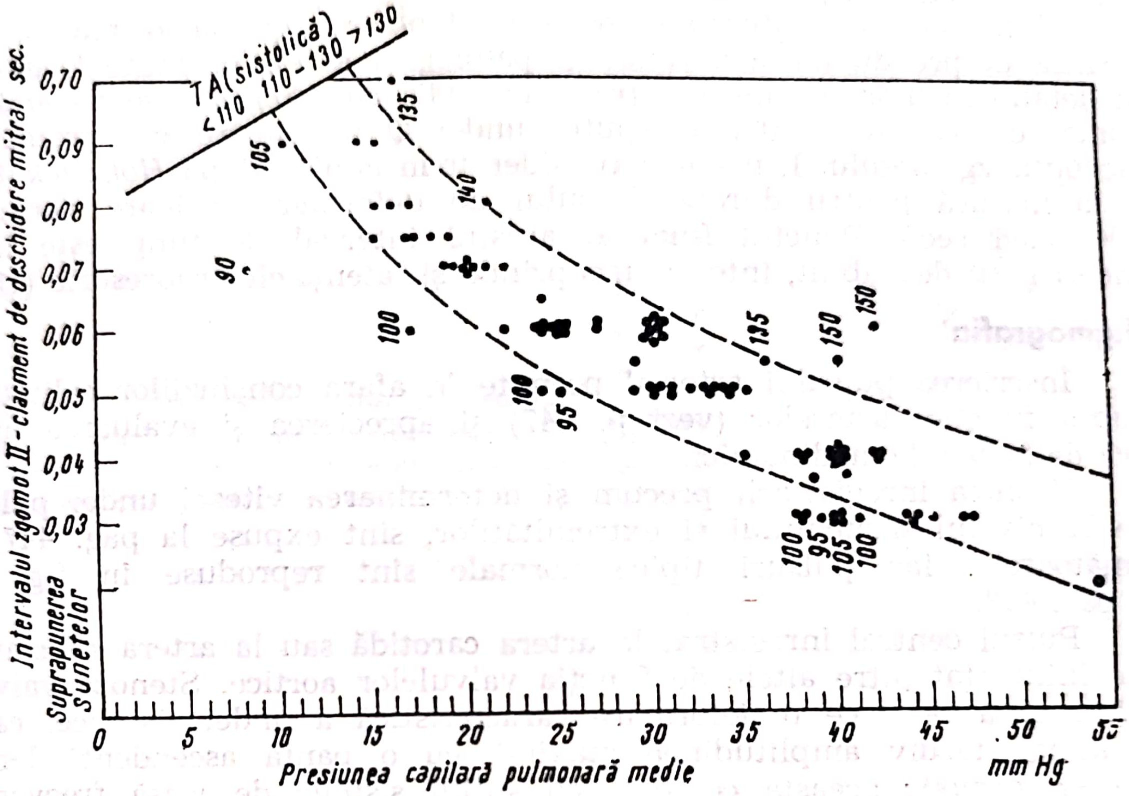


Fig 69. — Relația dintre intervalul zgomot II—clacment de deschidere mitral și presiunea în atriul stîng (determinată din „presiunea capilară pulmonară“) *cu luarea în considerare și a presiunii din artera brahială, la 100 de pacienți cu stenoză mitrală.* (După *Wolter, Bayer și Quermann* 1955. Din : *Grosse-Brockhoff, F. K. Kaiser, F. Loogen :* Erkorbene Herzklappenfehler. În : Handbuch den inneren Medizin, vol. IX/2, sub red. V. Bergmann, G. W. Frey, Schwiegk. Springer, Berlin 1960).

stîng este mai mare, dar este influențat pozitiv de mărimea presiunii din aortă. Cu ajutorul diagramei din fig. 69, după *Wolter, Bayer* și *Quermann* (196), luînd în considerare tensiunea arterială, se poate aprecia din fonocardiogramă presiunea din atriul stîng, deoarece aceasta corespunde, cu aproximație, presiunii medii din domeniul capilar pulmonar. Pe de altă parte, dacă după comisurotomie se alungește intervalul dintre zgomotul al II-lea și clacmentul de deschidere mitral, se poate conchide asupra unei lărgiri eficace a orificiului mitral, în cazul în care tensiunea arterială nu s-a modificat semnificativ.

Relațiile asemănătoare între fenomenele stetacustice și presiune, există și în stenoza pură a arterei pulmonare. Dedublarea zgomotului al II-lea, adică intervalul între componenta aortică și cea pulmonară, arată în acest caz o corelație pozitivă cu presiunea din ventriculul drept, existînd însă o dispersie mare (57). În sfîrșit, scurtarea acestui interval dintre cele două componente ale zgomotului al II-lea, constatată cu ocazia unui control periodic la un pacient cu defect septal ventricular, poate indica o inversare iminentă a șuntului, ca o consecință a creșterii critice a rezistenței pulmonare.

Cantitatea de informații pe care fonocardiograma o mai poate furniza despre dinamica normală și patologică a inimii, poate fi găsită în detaliu în monografiile de specialitate (47, 80, 157). Aci se va aminti numai că distanța dintre începutul undei *Q* pe electrocardiogramă și începutul zgomotului I, poate fi considerată în clinică, după *Holldack* (80), ca o măsură pentru durata timpului de deformare (valoare normală 0,04—0,06 sec.). Punctul final al acestui interval de timp este însă uneori greu de stabilit, intervalul cuprinde și latența electropresorie (157).

Sfigmografia

Înscrierea pulsului arterial permite în afara concluziilor calitative asupra funcției arterelor (vezi p. 447) și aprecierea și evaluarea unei serii de factori hemodinamici.

Tehnica înregistrării precum și determinarea vitezei undei pulsatile la nivelul trunchiului și extremităților, sînt expuse la pag. 447 și următoarele, iar pulsuri tipice normale sînt reproduse în fig. 81, la pag. 448.

Pulsul central înregistrat la artera carotidă sau la artera subclavie este influențat între altele de funcția valvulelor aortice. Stenoza valvulară aortică produce o deformare caracteristică a undei sistolice, care își atinge tardiv amplitudinea maximă cu o pantă ascendentă lentă *(pulsus tardus);* aceasta coincide cu suflul sistolic de joasă frecvență care apare ca o consecință a fenomenului de turbulență (denumit „în creastă de cocoș"). Dacă stenoza este localizată subvalvular (așa-numita stenoză infundibulară a ventriculului stîng), panta ascendentă lentă a pulsului nu mai apare; pulsul poate avea un aspect normal, cu excepția aspectului de „creastă de cocoș". Și în insuficiența aortică pulsul central este modificat printr-o suprapunere sistolică cu aspect de „creastă de cocoș". În această afecțiune, se constată însă o creștere rapidă a pulsului cu vîrf sistolic precoce și o scădere diastolică abruptă, corespunzătoare unui puls *celer et altus;* incizia dicrotă este ștearsă sau chiar absentă.

Intervalul de la începutul pantei rapide sistolice și pînă la incizura dicrotă de pe pulsul arterial central, măsoară timpul de ejecție al inimii. Acesta este dependent de frecvență și se alungește proporțional cu logaritmul duratei diastolei; la indivizi vîrstnici cu o frecvență ridicată a pulsului, el pare relativ scurtat, iar la o frecvență mai scăzută a pulsului pare relativ prelungit în comparație cu subiecții tineri. Valorile normale sînt înscrise în fig. 70. Tulburările funcției cardiace se pot manifesta prin modificări ale relației normale dintre frecvență (respectiv durata sistolei) și timpul de ejecție. Amplitudinea volumului sistolic nu are aci o influență netă. Se pare că reglarea duratei ejecției este predominant nervoasă.

Din pulsul periferic, se poate determina la oameni sănătoși durata oscilației de bază a sistemului arterial ; ea corespunde pe pulsul femoral sau pe altă arteră de la picior cu intervalul de timp dintre vîrful sistolic și vîrful undei dicrote (vezi p. 448, fig. 81). În organismul capabil

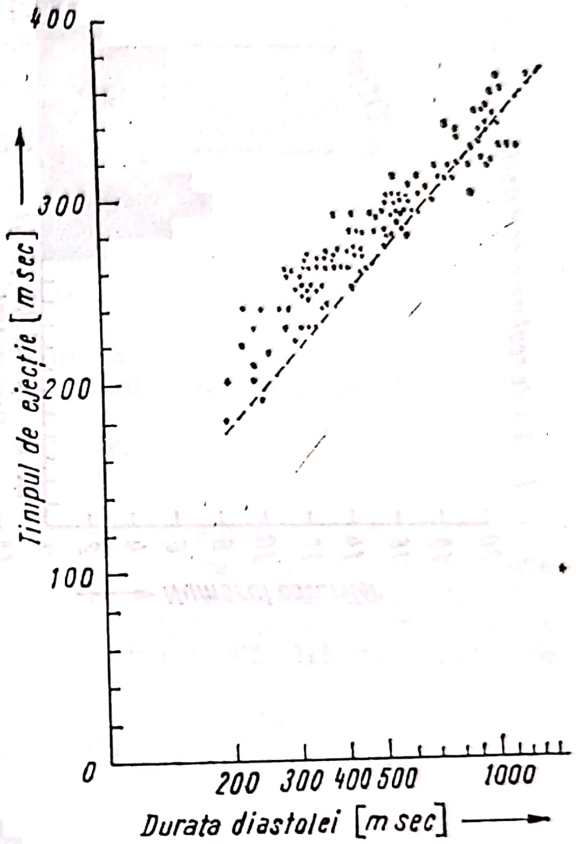


Fig. 70. — Durata timpului de ejecție (determinată prin pulsul carotidian) *în relație cu logaritmul duratei diastolei* (după *Gadermann* și *Jungmann*).

de efort există o coordonare ritmică între frecvența pulsului în repaus și frecvența oscilației de bază într-un raport de cifre întregi (1 : 2 sau 1 : 3) ; acest raport se modifică deseori în tulburările de reglare circulatorie sau în defecte valvulare decompensate (43). Calcularea unui raport între durata pulsului (τ) și durata oscilației de bază (T), care se situează în afara limitelor de dispersie constatate la subiecții sănătoși, indică o adaptare defectuoasă a activității cardiace și a sistemului vascular sau invers, atunci cînd s-a utilizat frecvența de repaus reală (fig. 71). Aici trebuie amintită și coordonarea normală între pulsul în repaus și respirație, semnalată de *Hildebrandt ;* raportul unitar de 4 : 1 se observă, de asemenea, deseori în cazul tulburărilor neurovegetative.

Se poate admite o adaptare defectuoasă între travaliul cardiac și tonusul arterial atunci cînd apar pe pulsul femoral așa-numitele oscilații de creștere a presiunii, care se suprapun cu o frecvență de 90—100 Hz pe partea ascendentă a curbei. Atunci cînd sînt accentuate, ele sînt percepute prin auscultație ca zgomot vascular și sînt aproape întotdeauna resimțite de pacient ca „palpitații“ sau pulsații ale vaselor. La indivizii fără tare organice ele indică cel mai adesea o predispoziție la colaps (44).

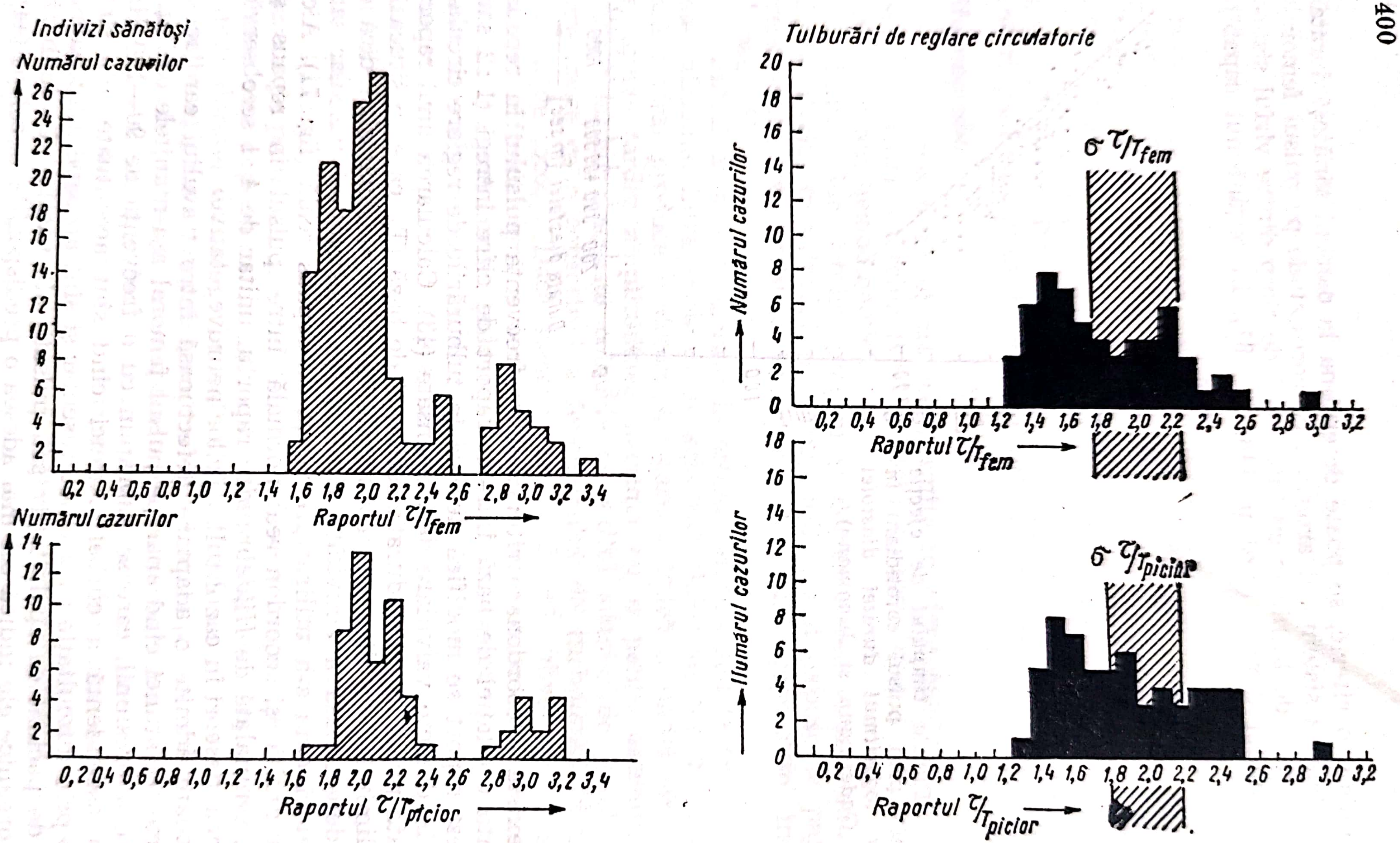


Fig. 71. — Distribuţia de frecvenţă a raportului dintre durata pulsului (τ) *şi durata oscilaţiei de bază* (T) *la indivizi sănătoşi şi la pacienţi cu tulburări de reglare* circulatorie. Indivizii sănătoşi (şi pacienţi cu defecte valvulare bine compensate) prezintă în mod predominant valori întregi ale raportului τ/T (după *Gadermann şi Jungmann*).

În sfîrşit, *Broemser* şi *Ranke* (11), precum şi *Wezler* şi *Böger* (188), au elaborat metode de determinare a volumului sistolic cardiac cu ajutorul curbelor de puls. Aceste metode necesită înregistrarea simultană a pulsului carotidian şi femoral, din care se poate determina printre alte valori şi viteza undei pulsului şi măsurarea nesîngerîndă a tensiunii arteriale. Volumul sistolic (în cm^3) se calculează după *Wezler-Böger* prin formula :

$V_s = \frac{\Delta p \cdot Q \cdot T_{fem}}{2 \cdot \rho \cdot c}$, iar după *Broemser-Ranke* prin formula :

$$V_s = Z \frac{\Delta p \cdot Q \cdot S \cdot \tau}{D \cdot \rho \cdot c}$$

Δp = Presiunea diferenţială în dyne · cm^{-2} (= cm Hg · 13,6 · 981).
Q = Secţiunea aortei în cm^2.
T_{fem} = Durata oscilaţiei de bază pe pulsul femoral în sec.
e = Vîscozitatea sîngelui (de înlocuit în mod constant cu 1,06 g · cm^{-3}).
c = Viteza undei pulsabile în cm · sec^{1}
S = „Durata sistolei", respectiv timpul de ejecţie în sec.
τ = Durata pulsului în sec.
D = „Durata diastolei" $= \tau - S$.
Z = Constantă, = 0,48 (variabilă în funcţie de starea circulatorie între 0,3—0,7).

Secţiunea aortei se poate determina radiologic pentru fiecare caz în parte după *Kreuzfuchs* sau după Abreu (151). Faţă de aproximaţia celorlalte date care intră în formulă (limita de eroare a determinării tensiunii arteriale de ± 10 pînă la 15%), el poate fi preluat şi din tabelul XLVIII ca factor de corecţie.

TABELUL XLVIII

Secţiunea aortei (după Suter)

Vîrsta	cm	Vîrsta	cm
10	1,8	42	4,3
12	2,1	44	4,4
14	2,4	46	4,5
16	2,75	48	4,7
18	3,0	50	4,75
20	3,1	52	4,8
22	3,2	54	4,9
24	3,25	56	5,1
26	3,3	58	5,2
28	3,5	60	5,3
30	3,6	62	5,4
32	3,7	64	5,5
34	3,8	66	5,7
36	3,9	68	5,9
38	4,1	70	6,0
40	4,2	...	...
		80	6,7

Determinarea volumului sistolic prin metodele fizicale a fost deseori criticată. Critica se adresează în special calculării rezistenţei elastice E' şi a rezistenţei periferice totale W.

De fapt, formulele se bazează pe presupunerea că volumul sistolic ar corespunde sumei volumului rezidual sistolic din camera de compresie *(Windkessel)* şi volumului circulant sistolic. Ele diferă în principiu prin faptul că *Broemser* şi *Ranke* (11), deduc lungimea camerei de compresie din durata sistolei cardiace, respectiv din timpul de ejecţie, pe cînd *Wezler* şi *Böger* (188) dimpotrivă o deduc din lungimea undei oscilaţiei arteriale de bază. Pe lîngă aceasta, se calculează diferit şi coeficientul de elasticitate a rezervorului arterial, rezistenţa circulatorie elastică E', sigur prea mică după *Broemser* şi *Ranke* (11) (şi tocmai printr-un factor al activităţii cardiace !). E′ intră în calcularea rezistenţei periferice totale arteriale W, care după *Broemser* şi *Ranke* este dependentă de ciclul cardiac, ceea ce nu corespunde în situaţii patologice. Factorul de corecţie Z din formula volumului sistolic după *Broemser* şi *Ranke*, a fost determinat experimental ; importanţa lui a fost subliniată de *Sinn* (161) ; el reprezintă prin valoarea de 0,5 o medie statistică pentru starea circulatorie cea mai frecventă la om, conferind formulei o asemenea rigiditate, încît nu mai pot fi puse în evidenţă situaţii circulatorii anormale (vezi detalii teoretice : 45, 143, 161, 182, 183, 184, 186).

După experienţa secţiei noastre, determinările volumului sistolic la indivizi tineri sănătoşi prin ambele metode, au dat valori relativ superpozabile. Comparaţii ale minut-volumului determinat cu metoda *Fick* (63) au verificat determinările volumului sistolic prin analiza sfigmografică (186). Aceasta este însă valabil numai dacă se respectă principiile teoretice ale formulelor. De îndată ce frecvenţa cardiacă sau rezistenţa periferică cresc mai mult, există o pierdere în camera de compresie *(Windkessel)* sau există arterioscleroză, rezultatele nu mai sînt exacte, sau devin ireale (56, 161). Noi considerăm că în aceste cazuri este mai corect să se pună bază numai pe forma pulsului şi pe parametrii care se pot determina direct, ca frecvenţa, tensiunea arterială, timpul de ejecţie, durata diastolei, viteza undei pulsului etc. În măsura în care mai există o undă dicrotă, se poate justifica şi calcularea lui E′ după *Wezler* şi *Böger* $\frac{4\cdot\rho\cdot c}{Q\cdot T_{fem}}$, deoarece ea indică tonusul arterelor mari din date ale circulaţiei periferice. *Gadermann* şi *Jungmann* (45) au arătat cît de utilă poate fi o asemenea analiză a pulsului chiar cu această limitare.

Înregistrarea pulsului venos

Înregistrarea nesîngerîndă a volumului pulsului la o venă centrală (de obicei, vena jugulară) este mai dificilă din punct de vedere tehnic şi mai plină de artefacte decît înregistrarea pulsului arterial.

Curba prezintă în mod normal 3 unde pozitive şi 2 unde negative : *unda a* presistolică, expresie a creşterii de volum în timpul contracţiei atriale, permite concluzii asupra activităţii atriului drept. Urmează *unda c* sistolică, produsă mai ales de transmiterea pulsului arterial sistolic (de la artera carotidă). Prin scurtarea ventriculului de la bază la apex, apare în timpul contracţiei ventriculare un colaps sistolic al venelor *(unda x*, negativă), care dispare odată cu o nouă umplere a ventriculului în timpul relaxării izometrice. Aceasta este *unda d* diastolică pozitivă, care are amplitudinea maximă în timpul deschiderii valvulei tricuspidiene. Fluxul sanguin rapid în timpul fazei de umplere rapidă a ventriculului produce din nou un colaps diastolic, şi deci o nouă *undă y* negativă.

În insuficienţa tricuspidiană apare în locul undei *c*, aşa-numita undă *i* (undă de insuficienţă), care începe cu zgomotul I şi care se situează înaintea pantei ascendente a curbei pulsului carotidian.

Modificările contracţiei atriilor şi ventriculilor, precum şi tulburările hemodinamice care apar în defectele valvulare, au un aspect caracteristic pe curba pulsului venos, care însă din cauza aspectului variat, trebuie înregistrat concomitent cu alţi parametri (electrocardiogramă, puls arterial, fonocardiogramă). Curba pulsului venos poate furniza date sigure numai cercetătorului experimentat. Înregistrarea pulsului venos nu s-a impus pentru cercetări de rutină. Cei interesaţi pot cerceta literatura (2, 3, 80, 157).

Aspectul pulsului atrial stîng (presiune şi volum) se poate, de altfel, înregistra prin oscilografie esofagiană la diferite niveluri, după *Knebel* şi *Ockenga* (102, 103), (vezi p. 378), utilizînd o viteză mare a hîrtiei.

Mecanocardiografia în sens limitat (cardiografia)

Înainte de descoperirea electrocardiografiei, succesiunea în timp a pulsului periferic faţă de ciclul cardiac, se înregistra prin înscrierea şocului apexian, conform metodei utilizate între alţi de *Marey*. Apexcardiografia a fost descrisă şi de *Weber* şi *Weitz* (178, 179), cu peste 45 de ani în urmă, utilizarea ei însă a fost limitată de diagnosticul electrocardiografic. De abia în ultimii 15 ani, cîţiva cercetători izolaţi, s-au ocupat mai mult de metoda înregistrării directe a vibraţiilor produse de inimă şi a mişcărilor peretelui toracic anterior.

Aspectul curbelor este diferit în diferite părţi ale regiunii precordiale în funcţie de tehnica utilizată, de poziţia şi dimensiunea inimii.

Noi utilizăm elemente piezoelectrice cu suprafaţă redusă, care sînt fixate direct pe toracele subiectului cercetat prin benzi elastice, aşezate în spaţiul intercostal, în locul în care şocul apexian este cel mai net palpabil. Astfel, curba înregistrată în apnee (fără compresie) este influenţată de evoluţia presiunii în segmentul cardiac subiacent locului de înregistrare, precum şi de modificările de volum şi de poziţie. Aspectul tipic din fig. 72 se obţine de la nivelul ventriculului stîng, atunci cînd vîrful inimii îşi modifică doar puţin poziţia faţă de piezoelement în timpul sistolei.

După unda *a* produsă de contracţia atrială urmează simultan cu sistola ventriculară în timpul deformării, o mică ascensiune a curbei. Creşterea presiunii în ventricul se manifestă printr-o ascensiune abruptă sistolică a curbei, care uneori are o denivelare în momentul ejecţiei. În timpul ejecţiei sistolice, curba scade formînd o undă negativă cu contur liniar, care indică sfîrşitul contracţiei active şi coincide cu sfîrşitul undei *T* de pe electrocardiogramă, dar este situat înainte de zgomotul al II-lea şi de incizura de închidere a valvelor de pe pulsul central. Căderea în timpul relaxării se sfîrşeşte în aşa-numitul punct *0* care indică momentul deschiderii valvulelor atrioventriculare. Urmează pe partea diastolică

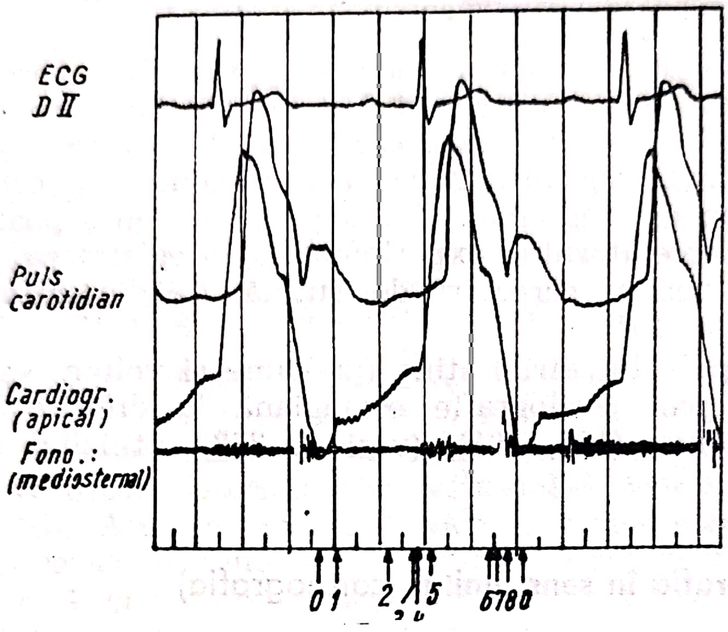


Fig. 72. — Mecanocardiograma unui sportiv sănătos în vîrstă de 20 de ani (vezi şi textul).

0 — „Punctul *0*" pe cardiogramă (Cg). *1* — Sfîrşitul umplerii diastolice rapide pe Cg („*RFW*"). *2* — Începutul „undei *a*" pe Cg (simultan cu unda auriculară de pe pulsul carotidian). *3* — Începutul complexului *QRS* pe ECG. *4* — Începutul ascensiunii rapide pe Cg, simultană cu începutul zgomotului I. *5* — Începutul ejecţiei sistolice; creşterea pe partea ascendentă rapidă a Cg nu este prea net vizibilă, dar se poate calcula din partea ascendentă rapidă a pulsului carotidian, dacă se ia în considerare întîrzierea centrală a pulsului. Simultan suflu sistolic discret *6* — Sfîrşitul sistolei active pe Cg, simultan sfîrşitul undei I pe ECG. *7* — Începutul zgomotului al II-lea. *8* — Incizura pe curba pulsului carotidian. *7*—*8* — Întîrzierea centrală a pulsului.

a curbei, umplerea ventriculară rapidă (*rapid filling wave = RFW*), care se continuă după o incizură cu faza de umplere lentă (*SFW*) şi cu unda *a* de umplere ventriculară activă.

În schimb, apar modificări ale aspectului curbei, de îndată ce trec pe prim plan schimbările poziţiei cordului faţă de peretele toracic anterior. Totuşi şi în acest caz, se mai pot deduce din curbă momentele ciclului cardiac.

Prin aceasta, cardiografia cîştigă, după părerea noastră, semnificaţie clinică pentru aprecierea dinamicii cardiace, în special în diastolă, şi pentru diferenţierea anumitor fenomene stetacustice (zgomotul al III-lea şi al IV-lea, clacmentul de deschidere mitral, zgomotele de distensie vasculare etc.). Cel mai indicat este să se înregistreze simultan electrocardiograma, fonocardiograma şi un puls arterial central. Totuşi nu se pot obține de la fiecare individ curbe interpretabile, și nici în decubit lateral stîng, poziție care modifică aspectul curbei. Interpretarea necesită o prudență critică, dar poate furniza relații foarte importante [pentru detalii vezi *Donat* (30), *Kleinert* (92), *Jaworsky* (84), *Schütz* (157 și 26 *b*), și tot acolo și bibliografia suplimentară].

Balistocardiografia

Balistocardiografia încearcă să utilizeze pentru determinarea debitului sistolic, oscilațiile centrului de greutate al corpului, deci și mișcările de sens contrar care apar, prin zvîrlirea sîngelui din inimă în vasele mari. Din toate procedeele utilizate, rezultatele cele mai sigure (166) par să fie furnizate de metoda lui *Klensch* (93, 94), balistocardiografia de elongație.

Tablou sinoptic al mecanocardiografiei

Prin înregistrarea simultană a diferiților parametri electrici și mecanici ai activității cardiace, se pot determina valorile în timp ale diferitelor faze ale ciclului cardiac. Pe de altă parte, adesea definiția din literatură nu este aceeași. De exemplu, durata sistolei pe pulsul carotidian după *Broemser* și *Ranke* (11) reprezintă de fapt timpul de ejecție. Dar și limitele sistolei și ale diastolei sînt deseori neclare. Dacă se pune bază pe ciclul cardiac descris la p. 358, 359, trebuie după părerea noastră să considerăm relaxarea ca parte a diastolei ventriculare, partea a doua a acesteia reprezentînd de abia timpul de umplere. Este îndoielnic dacă se poate include aci timpul de latență electropresor al sistolei ventriculare, dar acesta poate fi neglijat, deoarece începutul sistolei mecanice depinde de sensibilitatea metodei de explorare.

Fiecare din parametrii enumerați în acest paragraf pentru cercetarea dinamicii cardiace, poate da în cazuri izolate valori inexacte, deseori anumite momente ale ciclului cardiac sînt greu de stabilit pe curbă. În acest caz, devine utilă comparația cu o altă metodă înregistrată simultan. Din această cauză, s-au reprezentat în tabelul XLIX diferite metode de determinare a fazelor de activitate a ventriculului stîng pe electrocardiogramă, fonocardiogramă, curba pulsului carotidian și cardiogramă, cu valorile lor normale. În cazuri izolate, timpul de deformare se poate prelungi mai ales în caz de presiune (și volum) telediastolică scăzută, în timp ce o alungire a timpului de creștere a presiunii exprimă probabil o alterare a contracției. Același lucru este valabil pentru prelungirea timpului de punere în tensiune, care în ultimă instanță este influențat și de durata sistolei și a diastolei precedente, deci de frecvența și gradul de umplere a ventriculului. Timpul de ejecție se comportă bifazic față de o alterare crescîndă a performanței cardiace ; ea se poate alungi la început, pentru ca ulterior să se scurteze. Observația în evoluție a comportării individuale este mai importantă decît compararea valorilor medii (9, 80, 86, 137).

TABELUL XLIX

Fazele ciclului ventricular şi metodele clinice de determinare a valorilor în timp (în special pentru ventriculul stîng) cu ajutorul electrocardiogramei şi diferitelor procedee mecanocardiografice

A Faza ciclului	B Metoda	C Intervalul măsurat	D Eroarea metodei	E Valorile normale
1. *Sistola*	ECG+Cg	Începutul undei *Q* pînă la începutul relaxării	+1a	Dependent de frecvenţă, vezi p. 399, fig. 70
= Contracţia ventriculară activă	ECG+Fono	Începutul undei *Q* pînă la zgomotul II (= sistola mecanică după *Blumberger*)	+1a+2a	
= 1b+1c+1d	Cg	Începutul deformării pînă la începutul relaxării	—	
	Fono	Începutul zg. I pînă la începutul zg. II.	+2a	
„Sistola electrică"	ECG	Începutul undei *Q* pînă la sfîrşitul undei *T*	Disociaţie electromecanică	Vezi diagrama după *Lepeschkin*
a) Latenţa electropresorie	ECG+Cg	Începutul undei *Q* pînă la începutul deformării	—	0,01—0,04 sec.
b) Timpul de deformare	Cg	Începutul deformării pînă la începutul creşterii presiunii	—	0,02—0,05 sec.
	ECG+Fono	Începutul undei *Q* pînă la începutul zg. I	+1a	0,05—0,06 sec. (0,036—0,061)
c) Timpul de creştere a presiunii	Cg	Începutul creşterii rapide sistolice pînă la începutul ejecţiei	—	0,03—0,04 sec.
	Cg+SfgC	Începutul creşterii rapide sistolice pe Cg pînă la începutul creşterii rapide pe SfgC minus Vit. u.p.ct.	—	0,02—0,06 sec. (vezi *Schütz*)
	Fono+Sfg.C	Începutul zg. I pînă la începutul creşterii rapide pe Sfg.C minus Vit. u.p.ct.	—	
Timpul de punere în tensiune =a+b+c	ECG+Fono +Sfg.C (după *Blumberger*)	Începutul unde *Q* pînă la zg. II, minus „timpul de ejecţie"	—	0,06—0,09 sec. (0,05—0,10)
	ECG+Fono +Sfg.C (după *Maass*)	Începutul undei *Q* pînă la creşterea rapidă pe Sfg. C, minus Vit. u.p.ct.	—	0,055—0,103 sec.
	ECG+Sfg. C (*Reindell* şi *Klepzig*)	Începutul undei *Q* pînă la creşterea rapidă pe Sfg. C, minus Vit. u.p.ct. calculată aortă-carotidă	—	0,09 sec.
	ECG+Cg	Începutul undei *Q* pînă la începutul ejecţiei pe Cg	—	0,08—0,10 sec.
b+c= „Contracţie izometrică"	Cg		—	0,04—0,08 sec. (0,05±0,02 sec).

TABELUL XLIX (continuare)

A	B	C	D	E
d) Timpul de ejecție	Sfg.C	Începutul creșterii rapide pînă la incizură	+2a	Dependent de frecvență (vezi p. 399, fig. 70)
	Cg	Începutul ejecției pînă la începutul relaxării	—	0,195—0,315 sec. (0,28 ±0,044sec.)
	Sfg.C+Cg	Începutul creșterii rapide pe Sfg. C pînă la începutul relaxării pe Cg plus Vit. u.p.ct.	—	
2. *Diastola* a) Relaxarea anizometrică	Cg+Fono	Începutul relaxării pe Cg pînă la zg. II A_0	—	0,024±0,013 sec.
(de la sfîrșitul contracției active pînă la închiderea valvulelor semilunare)	Cg+Sfg.C	Începutul relaxării pe Cg pînă la incizură pe Sfg. C minus Vit. u.p.ct.	—	0,01—0,04 sec. (uneori = 0)
	ECG+Fono	Sfîrșitul undei *T* pînă la zg. II A_0	incertă	
b) Relaxarea izometrică (de la închiderea valvulelor semilunare pînă la deschiderea valvulelor atrioventriculare)	Fono+Cg	Zg. II A_0 pînă la „punctul 0" pe Cg	—	0,08—0,14 sec. Dependent de frecvență 0,11±0,026 sec.
	Sfg.C+Cg	Incizura pe Sfg. C pînă la „punctul 0" pe Cg	Vit. u. p.ct —	
În stenoza mitrală	Fono	Zg. II A_0 pînă la clacmentul de deschidere mitral		Dependent de presiune
c) Timpul de umplere diastolic	Fono	Zg. II pînă la zg. I	+2b+1a+1b	
	Fono+ECG	Zg. II pînă la începutul undei *Q*	+2b+1a	Dependent de frecvență
	ECG	Sfîrșitul undei *T* pînă la începutul undei Q	nesigură +2a+2b	
	Sfg.C	Incizură pînă la începutul creșterii rapide	+2a+1a +1b+1c	
	Cg+ECG	„Punct 0" pe Cg pînă la începutul undei *Q*	—1a?	
	Cg	„Punct 0" pînă la începutul deformării	+1a?	
Faza de umplere rapidă protodiastolică	Cg	Așa-numita undă de umplere rapidă „*RFW*"	—	0,05—0,14 sec. Dependent de frecvență și dependent de presiune
Faza de umplere lentă diastolică	Cg	Așa-numita undă de umplere lentă „*SFW*"	—	Puternic influențată de frecvență

TABELUL XLIX (continuare

A	B	C	D	E
Umplerea ventriculară activă prin contracţia atrială	Cg	Unda *a* din Cg	—	0,04—0,10 sec. (latenţa electropresorie a atriilor cca. 0,10 sec.)

ECG = electrocardiogramă
Fono = fonocardiogramă
Cg = cardiograma
Sfg.C = sfigmograma carotidiană
Zg. = zgomot cardiac
Zg. II A_0 = componenta aortică a zgomotului II
Vit. u.p.ct. = viteza centrală a undei pulsului = intervalul Zg. II A_0 pe Fono pînă la incizură pe Sfg.C

În rubrica D s-au indicat fazele ciclului cardiac care din motive metodice au fost luate în considerare (+) sau neglijate (—). Valorile normale au fost luate din literatură (9, 80 , 140, 157). Valorile stabilite cu ajutorul cardiogramei provin din cercetări personale, efectuate pe un grup de 90 de indivizi sănătoşi.

Metodele diluţiilor de indicatori

Determinarea timpilor de circulaţie

Sîngele circulă cu atît mai repede în sistemul circulator, cu cît minut-volumul cardiac este mai mare şi cu cît cantitatea de sînge este mai redusă. Dimpotrivă, pentru calcularea duratei circulaţiei este valabilă formula de gradul IV :

$$\text{Timpul de trecere (în sec.)} — 60 \cdot \frac{\text{Volum sanguin}}{\text{Minut-volum cardiac}}$$

În acest caz este vorba despre timpul de trecere mediu, media tuturor timpilor de trecere prin nenumăratele căi circulatorii, paralele şi diferite ca lungime, ale corpului, care pot fi calculate cu o aproximaţie acceptabilă şi numai indirect din ceilalţi doi factori ai ecuaţiei (69).

Direct determinabili sînt însă aşa-numiţii *timpi de circulaţie*, adică „timpii de călătorie“, necesari trecerii sîngelui în funcţie de viteza fluxului într-un segment circulator definit. Nenumăratele metode de determinare se bazează pe principiul marcării rapide a sîngelui într-un segment circulator printr-un mijloc, detectabil în alt segment al circulaţiei, cu o eroare minimă. După mijlocul folosit, se deosebesc procedee subiective şi obiective. Pentru utilizarea clinică marcarea sîngelui trebuie să nu fie nocivă şi trebuie să nu influenţeze circulaţia. Injectarea indicatorului trebuie făcută rapid, pe cît posibil „punctiform“. La administrarea intravenoasă, de exemplu într-o venă cubitală, nu trebuie să preexiste nici o creştere artificială a presiunii venoase. Plica cubitală trebuie de aceea aşezată la nivelul atriului drept, pacientul fiind în clinostatism (vezi p. 463) ; trebuie evitată îmbrăcămintea strîmtă, care ar putea jena circulaţia, iar după puncţia venei trebuie aşteptat 1 minut pînă la injecţie. Măsurarea timpului se face cu ajutorul unui cronometru sau a unui dispozitiv de înregistrare.

Metode subiective

În cadrul metodelor subiective punctul final al fiecărui timp de circulaţie este indicat de pacient sau observat de către medic. În aceste cazuri, este vorba despre explorări orientative asupra stării circulaţiei.

Timpul de circulaţie cu eter, adică intervalul dintre injecţia intravenoasă la braţ de 0,3 ml eter pro narcosi steril şi apariţia mirosului de eter în aerul expirat, dă o măsură a vitezei fluxului între o venă cubitală şi capilarele pulmonare (78). El are de obicei 4—8 sec., în medie 6 sec., şi este crescut cînd există stază în marea şi mica circulaţie; dimpotrivă este scăzut cînd minut-volumul cardiac este mare. Prelungirea acestui „timp braţ-pulmon" poate apărea şi în tulburări ale schimburilor gazoase pulmonare sau ale mecanicii respiratorii. Cînd cantităţi mai mici de eter pătrund în segmentul arterial al circulaţiei datorită unui şunt dreapta-stînga, apare o senzaţie de arsură dureroasă la nivelul feţii pacientului.

În *metoda cu decolin* (191), se măsoară timpul între injectarea rapidă într-o venă cubitală a 3—5 ml dintr-o soluţie de 20% de decolin şi apariţia unui gust amar pe limbă, adică se determină timpul de circulaţie între venele braţului şi capilarele limbii. Valoarea normală se situează între 10 şi 16 sec., în medie 13 sec. Prelungiri pînă la 45 de secunde, s-au observat în insuficienţa cardiacă sau în defectele valvulare decompensate cu cantitate de sînge restant crescută în cord, precum şi în caz de creştere a volumului sanguin central, dar şi în policitemie şi mixedem. Un şunt dreapta-stînga mai mare scurtează timpul de circulaţie cu decolin.

Conform propunerii lui *Bock* şi *Fink* (10), *timpul de circulaţie cu eter* şi cel cu *decolin* pot fi determinate simultan, amestecîndu-se cele două substanţe-test în aceeaşi seringă. Diferenţa între cei doi timpi de circulaţie dă în acest caz relaţii asupra funcţiei inimii stîngi: valoarea timp de circulaţie cu decolin minus timp de eter nu depăşeşte în caz de insuficienţă dreaptă predominantă (cu timp de eter prelungit) decît cu puţin valoarea limită de 8 sec.; în caz de insuficienţă stîngă izolată este însă net crescut. Dacă se repetă proba după un efort fizic, de exemplu mişcări vii ale membrelor inferioare ale pacientului în clinostatism, se observă la indivizi sănătoşi scurtarea timpilor de circulaţie cu eter şi cu decolin la indivizii normali, ca urmare a creşterii minut-volumului cardiac; o insuficienţă dreaptă sau stîngă larvată duce dimpotrivă la o prelungire corespunzătoare a timpilor de circulaţie.

Alte metode subiective utilizează senzaţia de căldură produsă de sărurile de calciu şi de magneziu, senzaţia gustativă a zaharinei injectate, eritemul feţei după histamină sau influenţarea respiraţiei (pînă la tuse) după injectarea de lobelină ca indicatori pentru determinarea timpului de circulaţie de la venele braţului şi pînă la capilarele limbii, feţei sau centrului respirator.

Utilizarea de substanţe chimice fluorescente ca substanţe-test face posibilă măsurarea vitezei fluxului sanguin şi în alte teritorii vasculare şi elimină din cercetare participarea activă a subiectului asupra căruia se execută testul.

Cel mai adesea se utilizează *Fluorescein*-Natrium (2 ml dintr-o soluţie 20% sau 4 ml din soluţia 10%), a cărei apariţie este detectabilă în capilarele tegumentelor braţelor sau membrelor inferioare, a buzelor sau conjunctivelor cu ajutorul luminii emise de o lampă cu filtru ultraviolet sau a unei lămpi de analiză cu cuarţ (192). În comparaţie cu aceasta, procedeul preconizat de *Koch* (106), necesită prize sanguine continue la fiecare 1—2 minute, prin puncţie venoasă la braţul contralateral şi este mai incomodă. *Trypaflavin* (1 ml i.v.) produce o fluorescenţă mai pronunţată ca fluoresceina, astfel încît sosirea în capilare a substanţei-test, se poate observa şi prin microscopie capilară în lumină ultravioletă. Prin această metodă se pot obiectiva în special tulburări de irigaţie în domeniul circulaţiei terminale (34).

Valorile normale ale timpilor de circulaţie pentru segmentul vena cubitală-capilarele buzelor sînt cuprinse între 15—20 sec., pînă la capilarele mîinii între 15—20 sec. şi pînă la capilarele degetelor picioarelor între 20—35 sec. Încetinirea circulaţiei numai în extremităţi izolate indică participarea factorilor vasculari.

Toate aceste procedee au surse de eroare importante din cauza pragurilor de excitaţie diferite ale indivizilor şi timpilor de reacţie ale subiectului şi ale cercetătorului.

Metode obiective

Metodele obiective de măsurare a timpului de circulaţie evită această inexactitudine. Pentru procedeele mai simple este necesar un oximetru cu înregistrare continuă. Dacă acesta se aşează pe lobulul hiperemiat al urechii, se poate determina direct viteza de circulaţie între pulmon şi ureche, adică aşa-numitul timp pulmon-ureche, modificarea saturaţiei de O_2 fiind utilizată ca indicator. O apnee cu o durată de 20—30 de secunde produce o hiposaturaţie arterială, imediat reversibilă după reluarea respiraţie. Timpul între sfîrşitul perioadei de apnee şi prima apariţie a unui sînge din nou mai bine arterializat la locul înregistrării, corespunde timpului de circulaţie. Evident că în funcţie de oximetru înregistrarea se poate face şi în alte locuri decît la ureche. Timpul pulmon-ureche este în mod normal de 3—5 secunde. Din urcarea mai rapidă a ramurii ascendente a curbei după apnee, se poate determina şi aşa-numitul timp de saturaţie, care este prelungit cu peste 4—8 secunde peste valoarea normală în afecţiuni pulmonare sau în caz de volum sanguin ridicat în segmentul măsurat (de exemplu, în insuficienţele valvulare ale inimii stîngi).

Cu ajutorul coloranţilor injectaţi (de exemplu, albastru de metilen, albastru Evans, *cardiogreen)*, se pot determina obiectiv prin oximetrie şi alţi timpi de circulaţie. Practic injecţiile sînt posibile în aproape orice segment circulator prin intermediul cateterelor. Se înregistrează în acest caz o curbă timp-concentraţie perfectă, pe care se pot diferenţia următoarele valori (fig. 73) :

1) timpul de apariţie, prin care se înţelege de obicei timpul de circulaţie şi care în funcţie de o valoare prag, indică cel mai scurt timp de vehiculare a particulei celei mai rapide de indicator ;

2) timpul maxim, adică intervalul de la injectare pînă la momentul primei concentraţii maxime la locul de măsurare, moment în care apar în acest loc cele mai multe particule de indicator pe unitate de timp ;

3) timpul de circulaţie median, după care jumătate din particule au trecut de locul de măsurare ;

4) timpul de circulaţie mediu care corespunde timpului de vehiculare mediu al tuturor particulelor care au trecut de locul de măsurare

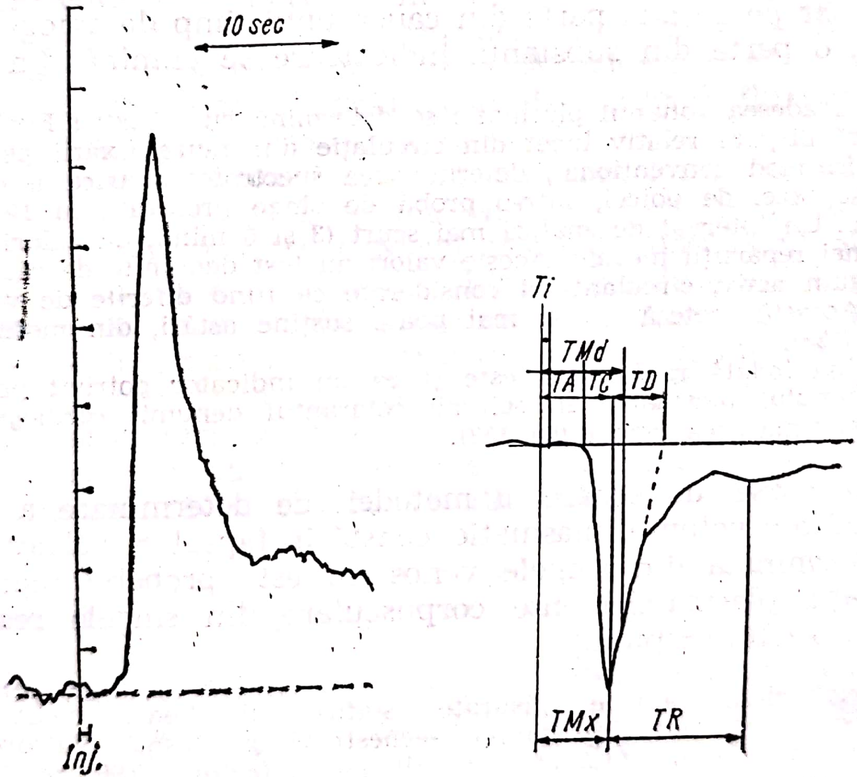


Fig. 73. — Curba de diluţie a indicatorului. În stînga : curba originală după injecţia de albastru de metilen (Docent dr. Keck, Clinica de Pediatrie a Universităţii Hamburg-Eppendorf.) În dreapta : transpunerea în valori logaritmice. *TI* — timp de injectare. *TA* — timp de apariţie = „timp de circulaţie" minimal. *TC* — timp de concentraţie. *TMx* — timp maxim (TA + TC). *TMd* — timp de circulaţie mediu. *TD* — timp de diluţie. *TR* — timp de recirculaţie.

Timpul de circulaţie maxim, median şi mediu nu sînt identice, deoarece curba indicatorului este asimetrică. Ei servesc ca bază de calcul pentru alţi parametri circulatori (68, 69, 85, 160).

Determinarea volumului sanguin

Măsurarea directă a volumului sanguin total nu este posibilă din punct de vedere metodic. Se pot determina fie volumul plasmatic, fie volumul eritrocitar, calculîndu-se apoi volumul sanguin cu ajutorul valorilor hematocritului, fie se pot aduna volumele parţiale.

Determinarea volumelor parţiale pleacă de la premisa că volumul total al unui lichid se poate calcula din concentraţia cunoscută, adăugată, a unei cantităţi de indicator, cu condiţia ca acesta să se fi repartizat egal în lichid. Volumul total este în acest caz egal cu raportul dintre cantitatea indicatorului şi concentraţia indicatorului ($V = I/c_E$).

În practică este necesar un factor de corecţie din cauza posibilităţilor de eroare, care constau în faptul că pe de o parte la un timp relativ scurt după injectarea indicatorului nu s-a făcut încă o repartizare egală, iar pe de altă parte din cauza unui timp de omogenizare mai îndelungat, o parte din substanţa indicatoare se elimină din circulaţie.

Cel mai adesea volumul plasmatic se determină cu albastru Evans, deoarece acest colorant dispare relativ încet din circulaţie din cauza fixării pe albuminele plasmatice. În mod convenţional, determinarea spectrofotometrică a concentraţiei plasmatice se face, de obicei, într-o probă de sînge prelevată la 10—15 minute după injecţie. Un interval de analiză mai scurt (3 şi 6 min.), dă valori mai reduse din cauza unei repartiţii inegale. Aceste valori au fost denumite de către *Wollheim* „volum sanguin activ, circulant“ şi considerate ca fiind diferite de volumul sanguin total. Această ipoteză nu se mai poate susţine astăzi, din motivele arătate mai înainte (153).

Albumina iodată radioactivă este şi ea un indicator potrivit pentru determinarea volumului plasmatic. În schimb colorantul denumit *cardiogreen* şi alţi coloranţi se elimină prea repede (69, 153).

O altă sursă de eroare a metodei de determinare a volumului sanguin total din volumul plasmatic, constă în faptul că valoarea hematocritului determinată din sîngele venos nu este probabil reprezentativă pentru relaţia plasmă/elemente corpusculare din sîngele restului corpului (hematocritul corpului).

Principial chiar valorile măsurate „statice“ ale hematocritului sînt prea mari, deoarece între eritrocite rămîne sechestrată şi plasmă. Valoarea citată a hematocritului trebuie corectată prin înmulţirea cu factorul 0,96. Pe lîngă aceasta eritrocitele circulă mai repede în organism decît plasma ; din această cauză valoarea hematocritului corectat ar mai trebui înmulţită încă odată cu un factor variabil individual, care la adulţii sănătoşi este de aproximativ 0,91. Factorul de corecţie total al valorii hematocritului este deci în medie de 0,87. Volumul sanguin total se calculează deci prin formula :

$$\text{Volum sanguin total} = \text{Volum plasmatic} \cdot \frac{100}{100 - (0{,}87 \cdot \text{valoarea hematocritului citit})}$$

Alte metode de determinare a volumului sanguin se bazează pe măsurarea cantităţii totale de hemoglobină prin metoda cu oxid de carbon sau pe determinarea volumului eritrocitar cu eritrocite marcate radioactive.

Valorile obţinute prin diferitele metode pentru volumul sanguin total se situează la om între 53 şi 85 ml/kilocorp, în medie la 69 ± 8 ml/kg. La bărbaţi valorile sînt puţin mai mari (7,5% din greutatea corporală) decît la femei (6,5 din greutatea corporală) (69). Volumul sanguin scade între altele în şoc şi în inactivitate (şi în reconvalescenţă) şi poate creşte prin antrenament fizic. El este, de obicei, crescut în insuficienţa cardiacă, de asemenea în policitemie sau în ciroză hepatică. [Pentru alte detalii vezi *Hegglin* şi colab. (69), *Sjöstrand* (162), *Schwiegk şi Riekker* (160), *Wollheim* şi *Schneider* (194).]

Determinarea minut-volumului cardiac

Cînd se exclude matematic sau grafic recircularea sîngelui, care apare pe segmente circulatorii de întindere redusă, stabilirea integralei curbei concentraţie-timp a unui indicator permite calcularea minut-volumului cardiac, deoarece concentraţia lui medie este în funcţie de cantitatea de substanţă-test introdusă şi de volumul fluxului sanguin pe unitatea de timp. Ca indicatori se pretează nu numai o serie de coloranţi şi de substanţe radioactive, ci şi aplicarea locală de frig (termodiluţie). În plus, este posibil a calcula calitativ şi cantitativ (după injecţie centrală printr-un cateter cardiac) mărimea unui şunt stîng-drept sau drept-stîng din forma curbei de diluţie a indicatorului. În sfîrşit, se poate determina în acest fel şi amploarea volumului sanguin central şi în caz de injectare intraventriculară prin intermediul unui cateter cardiac, chiar cantitatea de sînge restant din inimă. În aceste cazuri sînt necesare proceduri speciale, a căror descriere ar depăşi cadrul acestei cărţi. Cel interesat trebuie să se adreseze lucrărilor de specialitate (73, 91, 99, 107, 110, 116, 117, 118, 121, 122).

Gazele sanguine

Sistemul cardiocirculator îşi poate îndeplini în mod optim funcţia lui de transport a gazelor respiratorii numai atunci cînd funcţia pulmonară este suficientă şi cînd practic tot sîngele venos trece prin alveolele pulmonare aerate. Dacă aceste premise nu sînt îndeplinite, trebuie să intervină modificări ale gazelor sanguine, despre care pot fi obţinute date suplimentare prin determinarea şi calcularea presiunilor parţiale ale oxigenului şi acidului carbonic din sîngele arterial. În afară de acesta mai joacă un rol important şi valoarea pH-ului sanguin (detalii suplimentare şi metode la cap. „Aparatul respirator").

În timp ce pentru devierile de la presiunea normală arterială a CO_2 (37—45 mm Hg, în medie 40—41 mm Hg) trebuie incriminate în afara tulburărilor metabolice numai o hipo- sau o hiperventilaţie, în cazul unei scăderi a saturaţiei arteriale a O_2, respectiv a presiunii arteriale a O_2 — în condiţiile unui aport suficient de oxigen în aerul alveolar — intervin atît tulburări de ventilaţie şi de difuziune pulmonară, cît şi efectul de amestec cu sînge venos. Dacă analiza gazelor sanguine, care în ultima vreme s-a dezvoltat mult datorită aparatului Astrup, arată o subsaturare arterială, se poate exclude o hipoventilaţie alveolară, atunci cînd presiunea parţială arterială a CO_2 este sub 45 mm Hg. Efectele unei tulburări de difuziune pulmonară se pot exclude prin respirarea de oxigen. Dacă diferenţa între presiunea alveolară şi arterială a O_2 persistă încă, ea trebuie atribuită unui şunt dreapta-stînga.

Chiar la omul sănătos scurtcircuitul veno-arterial are o valoare de aproximativ 5% din minut-volumul cardiac. La nivel „alveolar“, el se datoreşte unui raport inadecvat între perfuzia şi ventilaţia unor segmente pulmonare izolate; la nivel „extraalveolar“, este efectul anastomozelor între venele bronşice şi pulmonare a unor mici anastomoze intrapulmonare, precum şi vărsării unor vene coronariene de calibru redus în cordul stîng. Dacă în situaţii patologice există şi alte comunicări anatomice, prin care conform gradientului de presiune respectiv sîngele venos poate ocoli capilarele pulmonare (de ex., defecte septale sau duct arterial persistent cu hipertensiune pulmonară, anevrisme arterio-venoase pulmonare etc.) scurtcircuitarea extraalveolară poate creşte peste valoarea normală de maximum 8%.

Pentru calcularea exactă a mărimii relative a şuntului, este absolut necesară cunoaşterea concentraţiei de O_2 din sîngele venos mixt, care trebuie prelevat din artera pulmonară cu un cateter cardiac. Prin determinarea saturaţiei de O_2 sau a concentraţiei în oxigen, se pot calcula volume sanguine scurtcircuitate ce depăşesc 25% din minut-volumul cardiac. Un scurtcircuit sanguin mai mic se poate pune în evidenţă numai prin măsurarea directă a presiunii parţiale a oxigenului din sînge. Pentru metode vezi *Bartels* şi colab. (4), *Comroe* şi colab. (21), *Rossier* şi colab. (143) precum şi cap. „Aparatul respirator“.

Examenul radiologic

Orice apreciere a funcţiei inimii şi a circulaţiei este incompletă fără cunoaşterea dimensiunilor şi formei inimii, asupra cărora pot da relaţii suficiente numai examenul radiologic. Acesta permite, în acelaşi timp, obţinerea de detalii asupra poziţiei, calibrului şi structurii arterelor mari.

Radiodiagnosticul funcţional şi anatomic al inimii, organ tridimensional, necesită din punct de vedere metodic atît un examen radioscopic dinamic prin rotaţia bolnavului, cît şi radiografii în diferite planuri, cel puţin dorso-ventral şi frontal (cu stînga la placă) şi anume cu o distanţă film-focar de 2 m. Examenul radioscopic şi radiografic, în unele împrejurări şi în incidenţe oblice, reprezintă metode de examinare care se completează, dar care nu se pot substitui. Examenul radio-

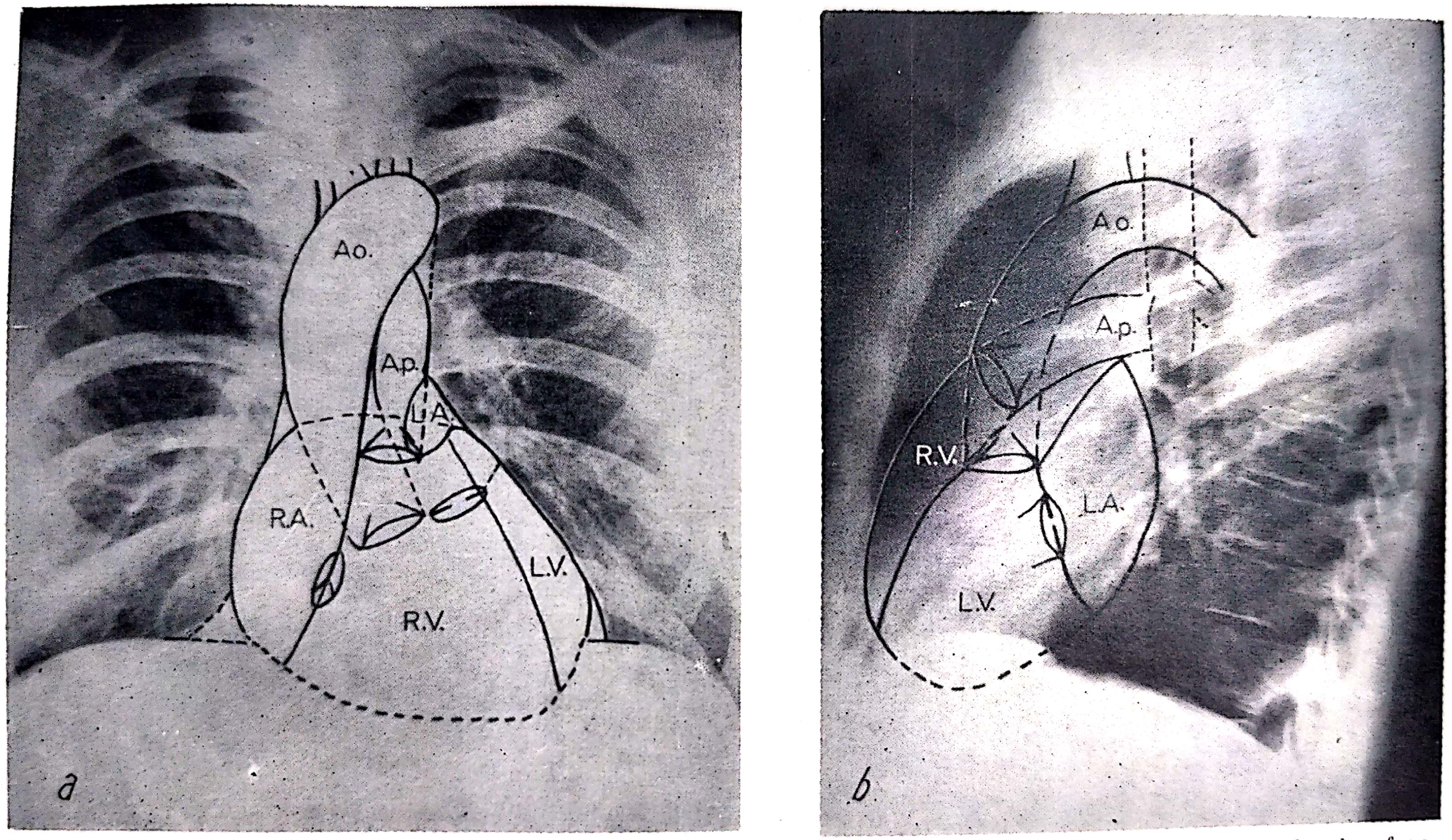

Ao.
A.p.
L.A.
R.A.
R.V.
L.V.
a
Ao.
A.p.
R.V.
L.A.
L.V.
b

Fig. 74. — Proiecția segmentelor cardiace izolate la examenul radiologic : a — în plan sagital ; *b* — în plan frontal. L.V. = ventricul stîng. L.A. = atriu stîng. Ao = aorta. R.V. = ventricul drept. R.A. = atriu drept. A.p. = artera pulmonară.

scopic, fără îndoială subiectiv, este obiectivat pentru criteriile anatomice prin radiografii, cărora însă le lipsește observația foarte utilă a pulsațiilor cardiace, cu ajutorul cărora se poate identifica comportarea funcțională și poziția segmentelor cardiace izolate. Aceasta este, de exemplu, în special valabil pentru determinarea pozițiilor de rotație ale inimii, care se observă în cazul unei configurații normale într-un anumit unghi de rotație al toracelui.

Poziția normală a atriilor și a ventriculilor, precum și a vaselor mari, este arătată în fig. 74. Putem doar aminti aici importanța unei radioscopii atente cu utilizarea filtrului.

Astfel, se pot diferenția în timp, și deseori și calitativ, pulsațiile ventriculului stîng pe marginea stîngă inferioară și postero-inferioară a cordului de pulsațiile de tip vascular ale aortei și arterei pulmonare sau de contracțiile atriilor. Cînd sînt vizibile contracții ventriculare în poziție sagitală și pe marginea dreaptă inferioară a cordului, în așa fel încît se micșorează diametrul transvers al siluetei cardiace în sistolă (fenomenul Denneke), se poate admite o rotație dreaptă a inimii sau o predominanță funcțională a ventriculului drept. Pe de altă parte, se poate produce prin ejecția rapidă a volumului sistolic în caz de debit crescut în circulația mică, respectiv circulația mare, un „fenomen în basculă“ pe marginea stîngă a inimii, adică o mișcare concentrică sistolică a arcului inferior stîng și o mișcare simultană excentrică a trunchiului arterei pulmonare sau a crosei aortice. Dacă concomitent există și pulsații proprii ale vaselor hilare, care pot fi diferențiate prin opacitatea și amploarea lor de expansiune de pulsațiile propagate, există indicii pentru un minut-volum cardiac crescut sau pentru o presiune diferențială ridicată în circulația pulmonară. Regurgitațiile importante prin orificiul mitral insuficient, în caz de volum sistolic mare, produc un fenomen în basculă între ventriculul stîng și tubul cardiac stîng. Cicatricele mai mari de infarct se recunosc prin absența pulsațiilor miocardului ventricular, iar în anevrismele parietale prin apariția pulsațiilor paradoxale. Un radiolog experimentat poate în plus diferenția pulsațiile rigide ale crosei aortice de un puls *celer et altus* și prin aceasta să ia din examenul radioscopic indicii asupra modificărilor de elasticitate ale vaselor mari.

Obiectivarea pulsațiilor este posibilă prin utilizarea kimografiei plane precum și a electrokimografiei. Ambele metode au indicațiile lor speciale. Kimografia plană este mai puțin dificilă din punct de vedere tehnic și prin aceasta mai indicată pentru examenele de rutină, dar detaliile mai fine ale contracțiilor marginilor inimii nu se pot vedea cu atîta precizie ca prin electrokimografie. Detalii asupra ambelor metode se găsesc în literatura de specialitate (39, 40, 42, 61, 67, 151, 169, 170, 174, 179).

Modificările formei umbrei cardiace indică în primul rînd o încărcare crescută a unor cavități cardiace izolate. Încărcarea prin presiune a unui ventricul produce în primul rînd o hipertrofie concentrică pe seama lumenului cavităţii cardiace respective, astfel incît configuraţia cordului este foarte puţin modificată. Cel mult, se produce o alungire a căii de ejecţie, în aşa fel încît pentru cordul drept conul arterei pulmonare devine vizibil în partea superioară a umbrei cardiace, iar pentru ventriculul stîng vîrful se rotunjeşte. Abia după apariţia leziunilor miocardice secundare, se pot observa modificările tipice de formă prin dilataţia adiţională a ventriculului în cauză. Stimularea rezervelor de hipertrofie şi de volum ale inimii produce însă precoce modificări de formă caracteristice, în caz de încărcare de volum unilaterală. Ventriculul drept hipertrofiat este situat imediat lîngă peretele toracic anterior, el se alungeşte mai ales cranial în direcţia arcului arterei pulmonare, a cărei poziţie este modificată. Dimpotrivă, ventriculul stîng se hipertrofiază mai ales spre stînga caudal şi dorsal, depărtîndu-se de originea relativ fixată a aortei. Bombarea dorso-caudală a ventriculului stîng poate totuşi să fie produsă şi de un ventricul drept mărit, care deplasează posterior ventriculul stîng.

În acest context trebuie reamintită importanţa pentru diagnosticul diferenţial a cunoaşterii modificărilor normale de vîrstă : la tineri deseori calea de ejecţie a ventriculului drept este încă pronunţată, iar cordul în ansamblu este rotat puţin spre stînga. Această „configuraţie juvenilă“ simulează forma unei discrete încărcări drepte, deşi presiunea şi volumul ventriculului drept sînt normale. Uneori, această configuraţie poate persista pînă la aproape 30 de ani. Modificările regresive ale aortei cu elongarea acesteia pot, pe de altă parte, să deplaseze originea aortei şi deci ventriculul stîng în sens caudal (şi stîng), simulînd o configuraţie aortică (fără dilataţia stîngă). În sfîrşit, în aprecierea formei inimii trebuie ţinut seama şi de forma toracelui, deoarece, de exemplu, în cazul unui torace cu diametru antero-posterior micşorat sau a unui torace în pîlnie, cordul deviază prin torsiune din diametrul sterno-vertebral redus sau îşi poate compensa diametrul antero-posterior micşorat prin dezvoltarea mai mare în sens transversal. În cazul unui torace foarte adînc, cifotic, cordul este uneori basculat în sens dorsal. Aceste observaţii subliniază necesitatea aprecierii inimii în cele trei dimensiuni ale spaţiului şi nu doar pe baza unui singur examen radiografic.

Aprecierea *mărimii cordului* trebuie, de asemenea, să ia în considerare dezvoltarea spaţială a acestui organ. În plus, volumul cardiac variază la modificările de poziţie şi funcţionale (vezi p. 360 şi următoarele). O apreciere absolut sigură nu este de aceea posibilă decît în condiţii constante, adică în clinostatism.

Pentru determinarea *volumului cardiac* absolut, adică al miocardului şi sîngelui conţinut în cavităţile cardiace, sînt necesare radiografii efectuate pe cît posibil simultan în plan dorso-ventral (sagital) şi frontal drept şi stîng în clinostatism. În acest timp trebuie evitată respiraţia forţată. Conturul cardiac posterior se evidenţiază mai bine la trecerea unei paste baritate prin esofag, iar timpii de expunere de aproximativ 1 secundă, evită influența umplerii diferite în timpul fazelor ciclului cardiac.

Calculul pleacă de la observația că forma inimii corespunde unui elipsoid sau unui paraboloid. Formulele propuse de diferiți cercetători germani și suedezi diferă după corpul sferic care stă la baza determinării și după diametrele care se măsoară pe radiografii. În afară de aceasta, trebuie luată în considerare deformarea care intervine chiar la radiografiile efectuate la 2 m distanță.

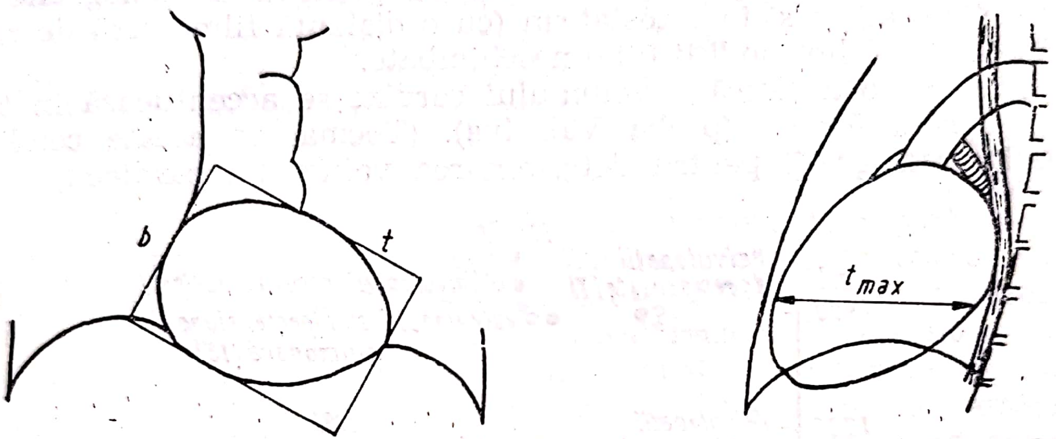


Fig. 75. — Diametrele cardiace, necesare determinării volumului cardiac.

Cea mai simplă metodă, care exclude cele mai multe surse de eroare, se bazează pe formula lui *Rohrer* și *Kahlstorf* modificată de *Musshoff* și *Reindell* (133). Din radiografia frontală și sagitală se determină lungimea (*l*) și lățimea (*b*) patrulaterului cardiac după *Moritz*, precum și diametrul orizontal anteroposterior cel mai mare (t_{max}) (fig. 75).

Volumul cardiac se calculează apoi după formula :

$$V = 0{,}40 \cdot l \cdot b \cdot t_{max}$$

Detaliile metodei și alte formule se găsesc în *Reindell, Musshoff* și *Klepzig* (140).

Volumul cardiac absolut astfel determinat este la bărbații normali de 560—750 ml, iar la femei de 465—560 ml (140).

S-au stabilit o serie de corelații pentru volumul cardiac al indivizilor normali, care arată că volumul cardiac este dependent de funcția inimii. La copiii mici, există o relație strînsă cu greutatea corporală. În schimb, la tineri și la adulți există o relație cu volumul sanguin (sau cu cantitatea globală de hemoglobină) (fig. 76), deci și cu capacitatea de efort, care poate fi determinată și la o frecvență a pulsului la efort de 170/min. [*Sjöstrand* (163)] sau poate fi măsurată din volumul de O_2 pe bătaie în timpul unui efort maximal (14). Luînd în considerație aceste corelații liniare între capacitatea de efort și volumul cardiac la indivizii normali, se pot diferenţia hipertrofiile cardiace ale sportivilor bine antrenaţi de mărimile patologice de volum ale inimii (95, 164).

Volumul cardiac scade net în ortostatism, atît la indivizii normali, cît şi la sportivii bine antrenaţi sau la cardiaci (133). Scăderea este mai pronunţată la pacienţii cu tulburări de reglare circulatorie ortostatică. Această micşorare a volumului cardiac în ortostatism este inconstantă şi poate varia foarte mult la acelaşi individ de la un examen la celălalt. Repartiţia ortostatică a volumului sanguin intratoracic în alte teritorii dependente ale organismului, se poate uneori observa şi prin luminarea cîmpurilor pulmonare, cînd se practică o radiografie toracică în clinostatism şi în ortostatism (cu o distanţă film-sursă de radiaţii prea mică), celelalte condiţii fiind neschimbate.

Scăderea ortostatică a volumului cardiac se accentuează în timpul unei respiraţii forţate (proba Valsalva). (Tocmai în aceste condiţii se fac multe radiografii pentru determinarea volumului cardiac!)

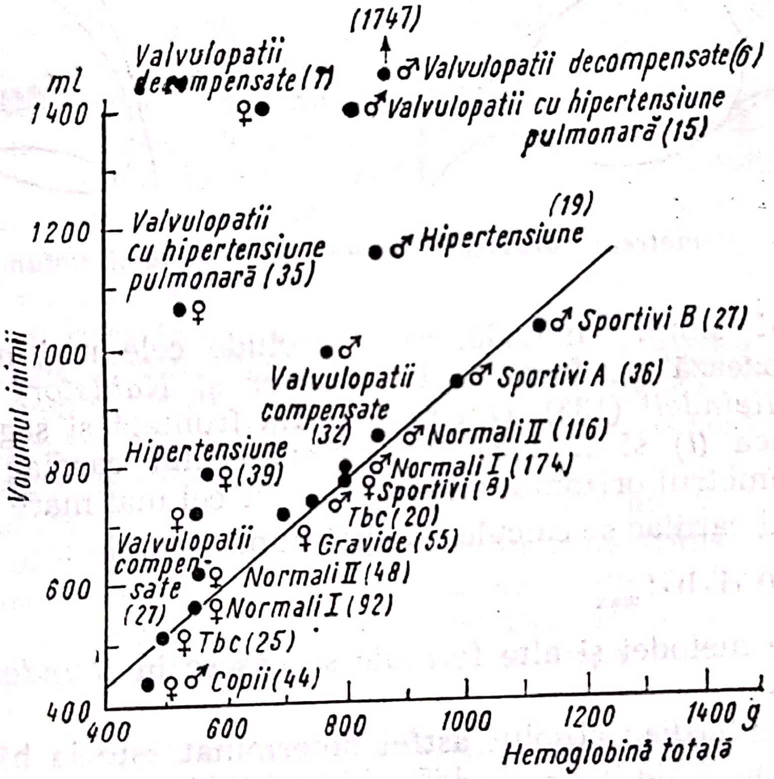


Fig. 76. — Relaţia dintre cantitatea globală de hemoglobină (ca măsură a volumului sanguin) *şi volumul cardiac, determinat radiologic în decubit dorsal la* 825 *de indivizi, cu capacitate de efort diferită* [după *Sjöstrand*, 1955 (163)].

Încărcarea în clinostatism şi încărcarea (mai redusă) în ortostatism duc în mod normal la o micşorare a siluetei cardiace; aceasta lipseşte la cordurile dilatate în mod patologic, deoarece în acest caz sîngele restant nu se poate mobiliza. Acelaşi lucru se întîmplă în timpul probei Valsalva, dacă pacientul are insuficienţă ventriculară stîngă mai accentuată cu stază pulmonară importantă. În acest fel, se pot diferenția cardiacii cu hipertrofie compensatorie și epuizarea rezervei de hipertrofie cardiacă de indivizii cu un cord mărit și capacitate normală de efort (cordul sportiv). În schimb, pacienții neantrenați cu o capacitate de efort insuficientă au o inimă mică, corespunzătoare capacității lor de efort reduse (fig. 76).

Cateterismul cardiac și angiocardiografia

Cateterismul cardiac permite măsurarea valorilor care definesc funcția cardiacă ; presiunea se determină direct, iar volumul sistolic se stabilește indirect prin analiza gazelor sanguine sau cu ajutorul curbelor de diluție ale indicatorilor, conform principiului lui Fick. Totodată a devenit în acest fel posibilă cercetarea directă a irigației coronariene și a metabolismului miocardului la om în condiții patologice. Radiografiile de contrast în două planuri și secvență rapidă a expunerilor au mijlocit noi date asupra stării funcționale în cursul valvulopatiilor și asupra fiziopatologiei circulației intracardiace, precum și în anomaliile anatomice ale vaselor intratoracice. Cunoștințele noastre asupra modului de lucru al sistemului cardiocirculator la om au fost substanțial îmbogățite prin aceste metode. Discutarea lor amănunțită ar depăși însă cadrul acestui volum, deoarece din cauza aparaturii pe care o necesită, ele se practică numai în unele centre de cercetare speciale din clinicile mari, iar pe de altă parte reprezintă ultimul cuvînt pentru diagnosticul unor tulburări funcționale, care nu se pot diagnostica altfel. Din această cauză se vor consulta numai lucrările de sinteză de specialitate (4, 6, 7, 27, 32, 53, 58, 105, 109, 143, 146).

Rezumat

Se emite deseori părerea — și nu numai de către laici — că evaluarea funcțională a sistemului cardiovascular este posibilă numai cu metodele tehnice ale unei clinici mari sau ale unui serviciu de specialitate de cardiologie. Această părere nu este exactă pentru cea mai mare parte a bolnavilor cardiovasculari pentru al căror diagnostic funcțional sînt necesare aceleași trei premise, ca pentru orice diagnostic clinic exact : 1) cunoașterea exactă a simptomelor subiective și evoluției acestora în contextul personalității bolnavului ; 2) înregistrarea datelor obiective prin metode de cercetare clinice și tehnice, care conform scopului cercetării, pot fi mai mult sau mai puțin orientate de un simptom ; 3) compararea datelor obiective cu simptomele subiective luînd în considerare întrebarea dacă modificările morfologice stabilite și tulburările funcționale pot explica simptomatologia actuală, în concordanță cu bagajul de cunoștințe științifice medicale.

Din această cauză, s-au descris pe larg în acest capitol pe lîngă bazele fiziologice şi fiziopatologice, tocmai posibilităţile de expresie clinice ale metodelor clasice. *White* (188 *a*) a stabilit că 50% din timpul pe care medicul îl poate dedica unui pacient, trebuie să fie folosit pentru luarea anamnezei, 30% pentru examenul clinic şi 20% pentru metode tehnice, devierea de la această linie de bază fiind permisă doar în cazuri speciale.

Capacitatea funcţională şi limitele de adaptare cardiocirculatorii se pot cel mai adesea determina printr-o anamneză amănunţită, un examen clinic atent şi prin studiul pulsului şi al tensiunii arteriale în cursul probei de efort; tabloul este întregit prin interpretarea critică a electrocardiogramei şi prin diagnosticul radiologic al inimii şi al vaselor mari, eventual completat prin cunoaşterea tabloului sanguin şi a unui examen simplu de urină (albumină, pigmenţi biliari în urină). Creşterea presiunii venoase se poate cel mai deseori aprecia în clinică, dar poate deveni uşor o valoare obiectivă.

Cu ajutorul acestor metode, internistul experimentat poate aproape întotdeauna indica sau contraindica o intervenţie chirurgicală la un pacient cu o afecţiune cardiovasculară. Riscul operator crescut din cauza insuficienţei cardiace, manifeste sau latente, din cauza unei tulburări de ritm, a insuficienţei coronariene, a unui defect valvular, a hiper- sau a hipotoniei sistemului arterial sau a altor tulburări funcţionale, nu trebuie neglijate, deoarece depinde în fond de rezervele compensatorii existente, care la rîndul lor pot fi crescute în fiecare caz printr-o terapie dirijată.

Numai atunci cînd există o îndoială asupra anamnezei sau dacă cercetătorul găseşte cauze obiective îndoielnice, în special dacă nu există o concordanţă între simptomele subiective şi datele examenului clinic, sau dacă din alte cauze se impune o obiectivare a funcţiei inimii şi circulaţiei, este indicat să se recurgă la celelalte metode de cercetare, a căror indicaţie şi limite au fost expuse în capitolele precedente. Desigur se vor alege dintre acestea metodele cele mai puţin traumatizante pentru pacient.

Bibliografie

1. *Alella, A.:* Steuerung der Coronardurchblutung. In: Probleme der Coronardurchblutung, hsg. von Lochner, W., E. Witzleb. Springer, Berlin 1958.
2. *Altmann, R.:* Der Venenpuls. Urban & Schwarzenberg, München 1956.
3. *Altmann, R.:* Zum Nachweis der durch Rhythmusstörungen veränderten Herzdynamik. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65 (1959), 557.
4. *Bartels, H., E. Bücherl, C. W. Hertz, G. Rodewald, M. Schwab:* Lungenfunktionsprüfungen. Springer, Berlin 1959.
5. *Bauereisen, E.:* Normale Physiologie des Herzens. In: Das Herz des Menschen, sub red. Bargmann, W., W. Doerr. Thieme, Stuttgart 1963.
6. *Bayer, O., F. Loogen, H. H. Wolter:* Der Herzkatheterismus bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern. Thieme, Stuttgart 1954.

7. *Bayer, O., H. H. Wolter :* Atlas intrakardialer Druckkurven. Thieme, Stuttgart 1959.
8. *Bilger, R. :* Die Bedeutung der Vektorkardiographie für die Erkennung der Herzhypertrophie. În : Die Funktionsdiagnostik des Herzens, sub red. Klepzig, H. Springer, Berlin 1958.
9. *Blumberger, Kj. :* Untersuchungen der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 62 (1942), 424.
10. *Bock, H. E., A. Fink :* Über die Verfahren zur Kreislaufzeitbestimmung und ihre praktische Anwendung am kranken Menschen. Zbl. inn. Med. 58 (1937), 49 ; 81.
11. *Broemser, Ph., O. F. Ranke :* Über die Messung des Schlagvolumens auf unblutigem Wege. Z. Biol. 90 (1930), 467.
12. *Buchborn, E. :* Schock und Kollaps. Handbuch der inneren Medizin, vol. IX/1, ed. a 4-a, sub red. v. Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegk. Springer, Berlin 1960.
13. *Budelmann, G. :* Untersuchungen über den Venendruck, die Vitalkapazität der Lunge und das Herzminutenvolumen bei Gesunden und Herzkranken in Ruhe und bei Kreislaufbelastung. Z. klin. Med. 127 (1934), 16.
14. *Budelmann, G. :* Zur Diagnose der latenten Herz-insuffizienz Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 9 (1936), 256.
15. *Büchner, F. :* Die Coronarinsuffienz. Steinkopff, Dresden u. Leipzig 1939.
16. *Büchner, F. :* Relative Durchblutungsnot des Herzmuskels. Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 1037.
17. *Bühlmann, A. :* Direkte Blutdruckmessung beim Menschen. Springer, Berlin 1958.
18. *Bürger, M. :* Über die Bedeutung des intrapulmonalen Drucks für den Kreislauf und den Mechanismus des Kollapses bei akuten Anstrengungen. Klin. Wschr. 5 (1926), 777.
19. *Bürger, M., D. Michel :* Funktionelle Engpässe des Kreislaufs. Lehmann, München 1957.
20. *Christensen, E. H. :* Die Lebenswandlung der Kreislauffunktionen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 24 (1958), 60.
21. *Comroe, J. H., R. E. Forster, A. B. Dubois, W. A. Briscoe, E. Carlsen :* The lung. Year Book Publishers, Chicago 1955 (deutsche Ausgabe : Schattauer, Stuttgart 1964).
22. *Delius, L. :* Der Herzmusgel bei primären Störungen des Gefässsystems. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 24 (1958), 157.
23. *Delius, L. :* Über die Änderung von Kreislauf-und Herzfunktion im Zusammenhang mit dem Erleben. În : Befinden und Symptom. sub red. Bürger-Prinz, H., F. J. M. Winzenried. Schattauer, Stuttgart 1964.
24. *Delius, L. :* Die vegetativen Herz- und Kreislaufstörungen. In : Praxis der Herz- und Kreislauferkrankungen, hsg. von Uhlenbruck, P. Lehmann, München 1964.
25. *Delius, L., Kl. Goerttler, H. H. Tobien, M. Schlepper :* Klinische Physiologie des Herzens. In : Das Herz des Menschen, hsg. von Bargmann, W., W. Doerr. Thieme, Stuttgart 1963.
26. *Delius, L., H. P. Koepchen, E. Witzleb :* Probleme der zentralnervösen Regulation. Springer, Berlin 1962.
26 *a.* Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Geigy. Basel 1960.
26 *b.* *Diederich, K. W., D. Harmjanz, K. Kochsiek, J. Koncz, H. Niemann :* Änderungen der Herzmechanik nach Aortenklappenersatz. Z. Kreislaufforsch. 55 (1966), 923.
27. *Donat, K. :* Die intraoperative kardiologische Überwachung des Kreislaufs bei Eingriffen am Herzen und den grossen Gefössen in Hypothermie. Arch. Kreisl.-Forsch. 31 (1960), 207.
28. *Donat, K. :* Befunddokumentation von Störungen und Krankheiten des Herzens und des Kreislaufsystems. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69 (1963), 384.

Circulaţia periferică

de K. DONAT şi H. BARTELHEIMER, Hamburg

Artere

Fiziologie şi fiziopatologie

Funcţia arterelor constă în repartizarea sîngelui plecat de la inimă la fiecare organ în parte, în funcţie de nevoile acestuia. În acest scop, organismul foloseşte diverse mecanisme cuplate între ele.

În primul rînd, se află *reacţiile chimice locale* de la periferie: prin creşterea metabolismului, activitatea unui organ determină local o hipoxie şi o creştere a concentraţiei metaboliţilor acizi, care (probabil pe calea reflexelor axonice) declanşează o dilatare nervoasă a arteriolelor din teritoriul corespunzător şi a arterelor aferente. Această *dilatare nutritivă reactivă* rămîne puţin sub valoarea optimă în timpul unui efort, dar ea persistă după încetarea activităţii, astfel încît hiperemia reactivă care urmează asigură restabilirea definitivă a irigaţiei sanguine relativ scăzute. „Reflexul de nutriţie“ este completat prin controlul nervos al *vasomotricităţii*. Spre deosebire de impulsurile simpaticului, care au o influenţă constrictivă constantă, vasele organelor active au un prag de excitaţie mai crescut. O creştere generală a tonusului simpatic exercită de aceea o influenţă mai puternică asupra vaselor organelor în repaus; rezultă în acest caz o *„vasoconstricţie colaterală“* şi, astfel, o irigare relativ crescută a ţesutului activ, atunci cînd creşte rezistenţa periferică globală. Creşterea generală a presiunii sanguine poate să crească şi intensitatea curentului, prin presiune pasivă determinată de distensia vasului.

În sfîrşit, arterele posedă şi o *vasomotricitate autonomă*.

Ele prezintă modificări spontane ritmice de tonus, de frecvenţă joasă (1/minut), la care se poate adăuga o ritmicitate reactivă. Probabil că aici joacă un rol şi influenţele umorale (catecolamine, bradikinină etc.) (72 *b*). Autonomia musculaturii vaselor se manifestă mai cu seamă în teritoriile vasculare, care, în mod normal, nu se află sub acţiunea neurotonică a sistemului nervos vegetativ. Tonusul arterelor cerebrale este controlat, în primul rînd, de metaboliţi, de lipsa de oxigen sau de excesul de CO_2. În mod asemănător, au loc modificări de presiune internă în vasele cerebrale şi renale (91).

În privința repartiției sîngelui în zonele de cudură și de ramificație ale vaselor, acționează primitiv legile de ramificare ale lui Kirchhoff, potrivit cărora forțele curentului în două ramuri ale unei legături paralele sînt invers proporționale cu rezistențele $V_x / V_y = R_y/R_x$ Într-un segment vascular, volumul curentului pe unitatea de timp este proporțional cu gradientul de presiune și invers proporțional cu rezistența : $V = \Delta P/R$. Creșterea volumului curentului sanguin este așadar posibilă atît prin creșterea presiunii, cît și prin diminuarea rezistenței. Pentru ca circulația sîngelui să fie posibilă în artere este necesară o presiune minimă de perfuzie, care depășește presiunea de obstrucție (forța constrictoare a musculaturii vasculare + presiunea țesutului înconjurător). Pe de altă parte, autonomia vaselor poate să ducă la o scădere a intensității curentului în organe izolate, cînd există o creștere hipercritică a presiunii (29, 32, 33, 81, 91, 95).

Irigarea tegumentului servește, în primul rînd, la termoreglarea organismului. Metabolismul cutanat este redus ; cînd intensitatea curentului este mare, grație numeroaselor anastomoze arteriovenoase, sîngele poate să ocolească patul capilar. În afară de aceasta, vasele cutanate joacă un rol esențial, ca teritoriu de compensare a întregii reglări circulatorii, ca depozit sanguin funcțional. Arterele pielii sînt capabile de modificări importante la rezistență, fiind controlate mai ales pe cale nervoasă, prin simpatic. Dimpotrivă, irigarea sanguină a musculaturii este supusă, în primul rînd, unui mecanism de control nutritiv chimic local, deși nu trebuie neglijate nici celelalte posibilități de influențare a tonusului vascular (2, 3, 29, 44, 72 *b*, 81, 82).

Deoarece modificările patologice ale irigației sanguine a organelor interne sînt în mare măsură în strînsă legătură cu modificările funcționale amintite în altă parte, prezentarea *fiziopatologiei* arterelor, care urmează, se va limita numai la așa-numitele *tulburări ale irigației sanguine arteriale periferice*. Modificările patologice ale intensității curentului sanguin — în primul rînd în pielea și în musculatura extremităților — pot să fie datorite modificărilor de tonus arterial sau modificărilor anatomice ale pereților arterelor, ca și tulburărilor în evoluția intensității curentului sanguin. Fără îndoială că întotdeauna este o combinație de factori funcționali și morfologici (16, 47 *a*, 73).

Noi nu cunoaștem o clasificare satisfăcătoare a arteriopatiilor.

În scopuri clinice, după *Ratschow* și alții (54, 70, 71, 84) (tabelul L), se deosebesc practic 3 grupe mari (arteriopatii obliterante, angioneuropatii, anevrisme) și fistulele arteriovenoase (17). Arteriopatiile obliterante pot fi subîmpărțite în acute și cronice.

Cu oarecare probabilitate se poate presupune clinic cauza unei obstrucții arteriale acute, care poate să fie embolică, trombotică sau traumatică. Același lucru se poate afirma și în cazul unei evoluții cronice, ca urmare a unei angioorganopatii predominant degenerative, în sensul unei arterioscleroze sau al unei reacții predominant inflamator-hiperergice a arterelor. Această ultimă grupă se caracterizează, mai ales, prin reacții generale corespunzătoare (V.S.H., hemo-

TABELUL L

Clasificarea tulburărilor de irigaţie arterială periferică din punctul de vedere clinic (17, 54)

Arteriopatii obliterante

I. Acute
  1. Embolice
  2. Trombotice
  3. Traumatice (în parte spastice)

II. Cronice
  1. Predominant degenerative (arterioscleroză)
  2. Predominant inflamator-hiperergice
    a) „Angeită”, adesea cu evoluţie în puseuri (endangeită obliterantă, periarterită nodoasă, arterită în cursul unui lupus eritematos etc.)
    b) „Arterită”, frecvent cu evoluţie lentă (reumatică, micotică, luetică, *Takayasu* şi altele)
  3. Secundare unor procese sau unor anomalii extravasculare

Angioneuropatii (cel mai adesea cu participarea capilarelor)
Localizare predominant în piele
  1. Sindromul Raynaud (sub denumirea de boală Raynaud, face parte din grupul arteriopatiilor obliterante cronice)
  2. Acrocianoza
  3. Eritermalgia
  Mai survine în cauzalgii, sindromul Sudeck etc.

Anevrisme, fistule arteriovenoase
  1. Congenitale
  2. Dobîndite

gramă, spectru proteinic, febră etc.). Pe baza tabloului clinic, care adesea se modifică relativ rapid, precum şi a participării eventuale a venelor (*phlebitis migrans)*, este posibil să se confirme diagnosticul prezumtiv de angeită (trombangeită obliterantă *v. Winiwater-Buerger*, panarterită nodoasă, arterită în cursul unui lupus eritematos etc.) sau de arterită reumatică, micotică, luetică sau alergică, cu evoluţie mai mult insidioasă. În sfîrşit, în arteriopatia obliterantă cronică trebuie să se ţină seama şi de cauze extravasculare (de exemplu : tumori, coaste cervicale, sindrom costoclavicular etc.), respectiv anomalii vasculare (poziţii vicioase ale arterelor, stenoza istmului aortic). Angioneuropatiile sînt limitate mai mult la vasele cutanate, manifestîndu-se cel mai adesea printr-o tulburare concomitentă a tonusului arteriolelor, capilarelor şi venelor. Sindromul Raynaud stabileşte o legătură între primele două grupe principale, deoarece după accese frecvente, pe lîngă predispoziţia crescută la constricţie a arterelor periferice, care asigură nutriţia pielii, se pot pune în evidenţă, prin arteriografie, şi semne de arteriopatie obliterantă cronică localizată la degete. Această combinaţie poartă denumirea de boală Raynaud.

Stenoza organică sau obliterarea unei artere principale determină o creştere permanentă a rezistenţei locale, care, în anumite limite, poate să fie însoţită de o vasodilataţie distală maximă. În acest caz, în teritoriul atins reflexul de nutriţie este în mare măsură imposibil. Apoi, orice scădere a presiunii sanguine este urmată obligatoriu de o diminuare a irigaţiei sanguine a teritoriului vascular respectiv. Scăderea tonusului constrictiv în alte teritorii circulatorii, de exemplu, în timpul unui efort muscular sau prin încălzire, manifestă o acţiune asemănătoare. Cînd se produce o obstruare a unei artere mai mari a unei extremităţi sau cînd aceasta îşi îngustează mult lumenul, vasodilataţia cutanată determină o scădere a irigaţiei sanguine a muşchilor, deşi presiunea de perfuzie rămîne constantă.

Cînd cantitatea de sînge adusă într-un teritoriu vascular atins de o afecţiune obliterantă scade sub valoarea critică, atunci hipoxia şi acumularea produşilor de metabolism declanşează în *musculatură* o durere tipică de *disbazie* sau *dispraxie*. Deoarece lipsa de oxigen reprezintă în mod sigur stimulul cel mai intens pentru vasodilataţia nutritivă, este improbabil — şi pînă în prezent nu s-a dovedit încă niciodată prin arteriografie — ca spasmele arteriale să joace vreun rol în geneza sindromului de claudicaţie intermitentă (15, 59, 71, 90).

Dezvoltarea colateralelor, care acoperă teritoriul aparţinînd arterei obliterate, are o importanţă esenţială pentru compensarea funcţională a diminuării irigaţiei sanguine, determinată de arteriopatia obliterantă.

Deoarece creşterea presiunii de perfuzie este posibilă numai în anumite limite, trebuie, înainte de toate, ca lumenul colateralelor să se mărească printr-o creştere adevărată a vaselor mici preformate. Stimulul declanşator este în mod sigur mărirea vitezei curentului, care survine ca urmare a scăderii pronunţate a presiunii sanguine distale, deci un gradient crescut de presiune, de-a lungul rezistenţei opusă de calea circulatorie. În ocluzia arterială acută, irigaţia sanguină prin colaterale creşte cel mai mult în primele 24 de ore ; după o săptămînă ea este în mare măsură constituită şi, sub acţiunea stimulilor de funcţiune, atinge valoarea maximă în curs de cîteva luni. Proliferarea vaselor poate să ia proporţii groteşti în partea proximală a fistulelor arteriovenoase (83).

Diagnostic

Aprecieri pe baza anamnezei şi a datelor clinice

Durerile pe care le simte pacientul într-una din extremităţi constituie motivul cel mai frecvent ca medicul să se gîndească la existenţa unei tulburări funcţionale în circulaţia arterială periferică. *Ratschow* (71) consideră că 90% dintre bolnavii cu arteriopatie periferică obliterantă vin la medic pentru acest simptom. Pe acest simptom cardinal se bazează şi împărţirea în stadii a angioorganopatiilor, după patru grade de gravitate (tabelul LI), importantă atît pentru aprecierea funcţiei, cît şi pentru felul tratamentului (17 *a*).

În stadiul I, tulburarea irigaţiei sanguine este compensată la periferie. În toate cazurile, sînt semnalate accese dureroase de scurtă durată în muşchi, ca urmare a unei contracţii de lungă durată (muncă în picioare), deoarece prin creşterea presiunii tisulare diminuă irigaţia sanguină. Stadiul al II-lea se caracterizează printr-o irigaţie sanguină insuficientă în timpul unui efort fizic. Se poate admite că, în acest caz, secţiunea transversală globală a căii circulatorii arteriale într-un anumit sector vascular (inclusiv circulaţia colaterală) este micşorată cu mai mult de 50%. După o *latenţă*, în mare măsură constantă, se

TABELUL LI

Împărţirea pe stadii a arteriopatiei obliterante

	Simptomatologia principală	Gradul de gravitate
Stadiul I	Diminuarea sau absenţa pulsaţiilor arteriale periferice, fără stînjenirea esenţială a irigaţiei sanguine cutanate sau musculare	Uşor
Stadiul al II-lea	Durere latentă progresivă (claudicaţie intermitentă) „Compensare în repaus”	Mijlociu
Stadiul al III-lea	Dureri în repaus şi dureri nocturne de intensitate crescîndă „Decompensare în repaus”	Grav
Stadiul al IV-lea	Se adaugă tulburări trofice, necroze, gangrenă	Foarte grav

instalează durerea tipică de ischemie. Sînt posibile variaţii prin modificarea intensităţii efortului pe unitatea de timp (de exemplu, umblatul rapid), prin variaţia temperaturii mediului ambiant şi printr-un efort exagerat (de exemplu, căratul unor greutăţi, mersul pe un drum care urcă etc.). În stadiul al III-lea, există chiar în repaus o irigare sanguină insuficientă ; durerea este persistentă, putînd să aibă şi o localizare cutanată, nu numai musculară. Cîteodată durerea ia un caracter nevritic, din cauza unei ischemii supraadăugate a nervilor periferici. În acest caz, presiunea intraarterială în partea distală a obliterării scade în clinostatism, pînă la valorile presiunii tisulare ; starea pacienţilor se ameliorează prin poziţia deeclivă a picioarelor sau după cîţiva paşi, deoarece presiunea hidrostatică ameliorează irigarea sanguină în arterele coapsei. În sfîrşit, stadiul al IV-lea se caracterizează prin leziuni tisulare trofice supraadăugate, cu necroză sau gangrenă.

Localizarea durerilor dă o indicaţie asupra sediului modificărilor pereţilor arteriali.

Tipurile periferice de arteriopatii obliterante pot fi localizate la : *antebraţ, degete, gambă* şi *picior* (42). Corespunzător situaţiei anatomice, irigarea sanguină cutanată suferă în primul rînd ; dacă se mai adaugă şi o activitate crescută a simpaticului, cu vasoconstricţie şi transpiraţii, pielea este nu numai rece, ci şi umedă. La *antebraţ*, pe lîngă tulburările de termoreglare, obliterările combinate duc la insuficienţa musculaturii mîinii la efort, pe cînd obliterările izolate ale unei artere sînt cel mai adesea asimptomatice. La *degete*, sînt atinse în mod izolat numai arterele degetelor, ceea ce poate determina necroze precoce ale vîrfului degetelor sau diminuarea locală a rezistenţei faţă de leziuni neînsemnate. Acest tip localizat la degete se distinge, în mod special, prin dureri surde, la frig, ale pulpei degetelor. La *gambă*, obliterarea arterei tibiale posterioare provoacă dureri latente sau dureri în repaus ale zonei plantare, adesea cu iradieri în molet. Dacă durerea latentă survine numai în mers, cînd musculatura plantară este mai solicitată, atunci ar putea să fie o localizare la *picior*, cu obliterare în teritoriul arterelor plantare.

Obliterarea arterei femurale determină tipul localizat la *coapsă*, locul de predilecție fiind segmentul arterei femurale superficiale în canalul adductorilor. Simptomul cardinal este durerea latentă sau în repaus, în sensul claudicației intermitente tipice în musculatura moletului. Obliterarea arterei femurale profunde provoacă doar tulburări minime.

Tipul localizat la *bazin* poate să aibă trei forme. Forma superioară, cu obliterarea aortei abdominale sub emergența arterelor renale, și forma mijlocie, cu localizarea procesului parietal în arterele iliace comune, provoacă — în funcție de gradul de obliterare — o simptomatologie dureroasă în șolduri, în musculatura fesieră și în regiunea coapsei (frecvent asemănătoare cu cea din sciatică). Dimpotrivă, în forma inferioară (obliterarea arterei iliace externe), durerile sînt localizate în special în molet, iradiind adesea în coapse, precum și în regiunea șoldului. (Sindromul Lériche tipic, cu tulburări de potență asociate, în cazul existenței unei forme superioare sau unei forme mijlocii bilaterale, este mai rar întîlnit decît se admite în general, fiind adesea consecința unei simpatectomii).

Tipul centurii scapulare se datorește îngustării lumenului sau obstrucției uneia sau mai multor artere provenite din arcul aortic. Obliterările arterelor subclaviculară, axilară sau brahială prezintă o simptomatologie relativ uniformă, cu oboseală musculară precoce a brațului, uneori și cu tulburări de termoreglare a mîinii (71, 72). Dintre *tipurile cervicale* sînt importante *obliterările arterei carotide interne* (de predilecție la bifurcarea arterei carotide comune), deoarece printr-un diagnostic precoce pot fi evitate leziunile cerebrale sau se poate beneficia de un moment propice pentru o intervenție chirurgicală (42). Simptomele prezentate de bolnav (cefalee, senzația de slăbiciune, mono- sau hemipareza părții opuse, mai accentuată în braț, tulburări homolaterale de vedere) sînt la început de cele mai multe ori trecătoare și pot să fie provocate de mișcări bruște ale capului sau printr-o poziție specială a acestuia („simptomul perdelei“!). Dacă aportul de sînge prin colaterale este insuficient, este posibil ca în stadiul tardiv să apară paralizii persistente, amauroză cu atrofia nervului optic, iar cînd localizarea este pe partea stîngă, pot să apară și tulburări afazice. *Sindromul* (rar) *arcului aortic (pulseless disease)* *, cu obliterări multiple ale marilor artere cervicale și brahiale, identificat de *Takayasu* pe baza absenței pulsului retinian, poate să se manifeste prin tulburări de vedere în timpul mersului sau în ortostatism. În *sindromul arterelor subclavie-vertebrală (subclavian-steal-syndrome)*, artera subclavie prezintă proximal o obliterare izolată, iar aprovizionarea brațului se face cu sînge venit retrograd, pe calea arterei vertebrale. Simptomatologia acestui sindrom (cefalee, amețeli și vărsături) este asemănătoare cu complexul de simptome determinante de obliterarea carotidei, manifestîndu-se în special cînd se supune la efort musculatura insuficient irigată a brațului ipsilateral (36 *a*).

Mai trebuie amintit și faptul că arteriopatia obliterantă cronică a membrelor inferioare este de 6 ori mai frecventă decît cea a membrelor superioare (92, 93). O proporție de 20% dintre obstrucțiile survenite la membrele inferioare este dată de tipul periferic, 33% de tipul bazinului, iar obliterarea în teritoriul coapsei survine aproape în 50% din cazuri. La 80% dintre bolnavi sînt așadar atinse artere mai mari, de calibrul arterelor femurale, iliace sau aortei abdominale.

În afară de dureri, *tulburările de sensibilitate* pot, de asemenea, să dea indicații importante pentru diagnostic. Totuși, hiperesteziile la contact și presiune, exercitate de veșminte în zona nervilor lezați prin ischemie, nu constituie un simptom sigur. Chiar și sensibilitatea la rece, asociată adesea cu extremități umede, nu constituie decît o indicație nesigură pentru existența unei tulburări de irigație sanguină. Dacă aceasta se instalează totuși foarte brusc, concomitent cu o durere aproape insuportabilă, medicul se poate gîndi atunci la o embolie arterială, respectiv la o tromboză arterială acută.

---

* Boala fără puls (*N. R.*).

În *angioneuropatii* anamneza semnalează frecvent existența, încă din tinerețe, a unor tulburări survenind în accese caracteristice, ceea ce trădează o componentă constituțională. Declanșarea durerilor și a paresteziilor prin schimbări de temperatură este aproape patognomonică. În sindromul Raynaud și în boala Raynaud (= tipul digital de localizare a arteriopatiei obliterante periferice + crize angiospastice), tabloul clinic este provocat de frig, bolnavii simțindu-se bine la căldură. În schimb, eritermalgia se comportă diametral opus, căldura provocînd adesea dureri insuportabile, care se calmează la rece.

Sindromul dureros în tulburările arteriale periferice de irigare sanguină se poate diferenția, pe baza anamnezei, de durerile din extremități generate de alte cauze.

Este vorba, în primul rînd, de tulburări ale întoarcerii venoase, afecțiuni ale țesutului de susținere, precum și tablouri morbide neurologice și dermatologice (17, 54). Durerea latentă adevărată lipsește întotdeauna în aceste cazuri. Simptomatologia de care se plîng bolnavii cu flebopatii survine mai ales în ortostatism, ca urmare a creșterii presiunii hidrostatice și se ameliorează în mers. Cînd există și modificări inflamatorii ale venelor, bolnavii localizează manifestările cam în timpul evoluției procesului inflamator și le definesc ca o senzație de tensiune în tot membrul inferior. Dar nici manifestările din afecțiunile reumatice sau din modificările inflamatorii și degenerative ale articulațiilor și ale coloanei vertebrale nu prezintă, de obicei, nici o agravare la mișcare. Astfel de boli care pun probleme de diagnostic diferențial pot, firește, să survină concomitent cu tulburări de irigație periferică arterială. De aceea, interpretarea lor trebuie integrată în situația globală legată de arteriopatii și trebuie făcută după un examen clinic minuțios.

Examenul începe cu metodele clasice: inspecție, palpare, și auscultație.

La *inspecție*, în afară de modificări de culoare ale pielii, localizarea atrofiilor cutanate sau a hiperkeratozelor, precum și modificările creșterii unghiilor și procesele necrobiotice (gangrenă, necroze) pot, de asemenea, să indice unde ar putea exista și cît de întinse sînt modificările vasculare. Trebuie neapărat să se dea atenție eventualei prezențe a unei flebite migratoare, care, ca simptom, poate să preceadă sau să evolueze paralel cu arteriopatia obliterantă (70, 71, 72). Se va examina atent și partea contralaterală. *Fuchsig* și *Ender* propun să se observe pendularea sincronă cu pulsul a piciorului, la pacientul relaxat care stă „picior peste picior“, în poziție șezîndă. Cînd această pendulare este evidentă, aceasta înseamnă că distal de artera poplitee există o irigație sanguină nestînjenită.

Prin *palpare* se poate constata, în mod satisfăcător în practică, existența modificărilor de temperatură cutanată, după ce pacientul s-a acomodat destul de bine cu o temperatură ambiantă convenabilă (în jur de 24°). În anumite limite, culoarea pielii și temperatura acesteia permit să se tragă concluzii privitoare la tulburarea de irigație sanguină periferică (bineînțeles, numai în ceea ce privește pielea !). După cum se poate observa în fig. 77, temperatura este mai degrabă o funcție a volumului curentului sanguin, deoarece arteriolele dilatate determină o temperatură cutanată mai ridicată decît cele îngustate. Dimpotrivă, culoarea pielii depinde de calibrul capilarelor.

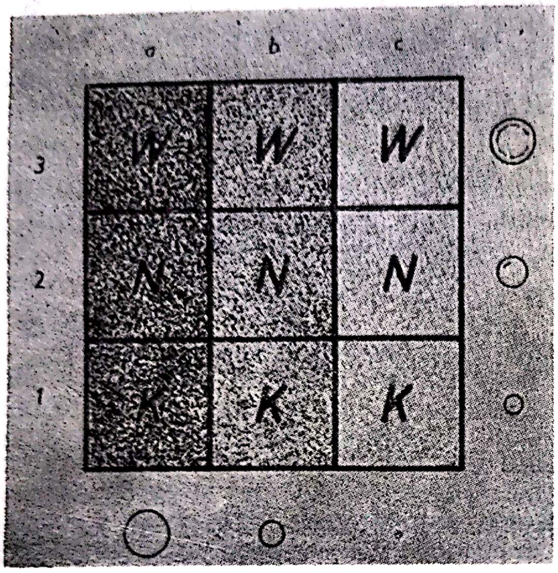


Fig. 77. — Schema interrelațiilor dintre temperatura cutanată, calibrul vaselor și culoarea pielii (după *Ibsen și Ratschow*). *a-c* — starea de contracție a capilarelor ; *1—3* — starea de contracție a arteriolelor ; *W* — temperatură cutanată crescută ; *N* — temperatură cutanată normală ; *K* — temperatură cutanată scăzută, care depinde de calibrul arteriolelor. Zonele hașurate indică colorarea tegumentului, care este determinată de calibrul capilarelor (Din : *Ratshow, M. :* Angiologie, Thieme, Stuttgart, 1959).

Un indiciu pentru diagnosticul de arterită temporală este constituit de alungirea evidentă, de sinuozitățile vizibile, ca și de indurarea perceptibilă la palpare a vaselor din regiunea temporală a craniului, cînd bineînțeles există și simptomatologia corespunzătoare. Inspecția și palparea arterelor superficiale nu dau totuși niciodată o imagine suficient de elocventă a gradului modificărilor regresive ale vaselor, deoarece dilatarea neregulată și modificările arteriale accentuate, distribuite în focare, reprezintă de fapt chiar o caracteristică a procesului de arterioscleroză. Astfel, nu este neapărat obligator ca o arteră cu aspectul de „gîtlej de gîscă“ să aibă și lumenul îngustat și să prezinte o diminuare funcțională evidentă.

Deosebit de importantă este *palparea pulsului arterial*. Pentru explorarea de rutină amănunțită a sistemului arterial trebuie examinate, bilateral, următoarele artere : carotida, subclaviara, brahiala (în șanțul cubital bicipital), radiala și cubitala, iar pentru extremitatea inferioară, artera femurală (în regiunea inghinală), popliteea (în profunzimea spațiului popliteu), pedioasa dorsală (de la gleznă, pînă în spațiul dintre metatarsienele I și al III-lea) și tibiala posterioară (înapoia maleolei interne). O aortă toracică alungită se palpează în fosa suprasternală, iar palparea aortei abdominale este posibilă cînd presiunea arterială diferențială este mare și cînd grăsimea peretelui abdominal nu este exagerat de dezvoltată ; în acest caz, presiunea aortei abdominale pe coloana vertebrală declanșează o durere vasculară tipică. Un tablou clinic corespunzător apare la palparea pulsului la membrul superior și în abducția maximă a brațelor, după rotirea și ridicarea capului sau poziții extreme ale centurii scapulare. În felul acesta, se pun în evidență prin date obiective, și relativ simplu, influențele exercitate de anomalii extravasculare (coaste cervicale, sindromul scalenului, sindromul costoclavicular etc.).

Pentru fiecare în parte se recomandă : *testul Adson,* în sindromul scalenului sau sindromul coastei cervicale : adducția brațului pe torace la pacientul în poziție șezîndă, aplecarea îndărăt a capului, oprirea respirației în inspirație profundă, rotirea capului spre partea de examinat. Un rezultat pozitiv este constituit de slăbirea pulsului radial, parestezii sau dureri în brațul interesat. *Testul în sindromul costoclavicular :* brațele atîrnînd, se apleacă la maximum și se trag îndărăt umerii. Rezultat pozitiv : ca la testul Adson. *Testul în sindromul de hiperabducție :* se strîng pumnii de mai multe ori, antebrațele fiind aduse îndărătul capului. Un rezultat pozitiv este constituit de : slăbirea pulsului radial, eventual pălirea mîinilor.

Trebuie amintit și *„subclavian-steal-test“* (37 *a*), prin pomparea aerului în manșeta aparatului de tensiune la brațul interesat, pînă la o valoare superioară tensiunii sistolice (măsurată contralateral), se oprește irigarea membrului superior prin fluxul sanguin venit din artera vertebrală, astfel încît simptomatologia ischemică cerebrală provocată printr-un sindrom de întrerupere a circulației în artera vertebrală, retrocedează brusc (36 *a*, 72 *a*).

Valoarea *auscultației* arterelor (37 *b*, *c*) constă mai cu seamă în identificarea modificărilor parietale, care încă nu au dus la obliterarea arterei și care, frecvent, sînt multiple în partea proximală în caz de obliterare completă.

Fiecare stenozare a unui vas determină un suflu imediat distal prin provocarea unui vîrtej. Acest fenomen este utilizat, după *Korottkoff,* pentru măsurarea nesîngerîndă a presiunii sanguine. Sufluri deosebit de sonore pot fi percepute chiar prin palpare sub formă de freamăt. Astfel de date obiective sînt foarte impresionante în fistulele arteriovenoase și în anevrisme.

Auscultația arterelor trebuie făcută la trunchi, pe locurile amintite pentru palpare, apoi ventral și dorsal deasupra arterelor renale, de-a lungul traiectului arterelor iliace dinspre partea ventrală și pe traiectul arterei femurale, pînă la începutul arterei poplitee. În arterele extremităților distale, suflurile apar rar. Trebuie evitată o apăsare mai puternică cu stetoscopul a arterei, care ar putea să determine astfel în mod artificial o stenoză.

Creșterea intensității sonorității suflurilor vasculare arteriale poate fi realizată prin mărirea gradientului de presiune la periferie, respectiv prin creșterea volumului curentului sanguin (37 *b*, *c*).

Pentru identificarea modificărilor determinate de o stenoză a arterei femurale cu puls periferic palpabil, *Schoop* (84) propune utilizarea creşterii irigaţiei sanguine prin hiperemie reactivă, obţinută după o stază arterială de 3 minute la nivelul articulaţiei genunchiului. Presiunea arterială diferenţială rămîne nemodificată. Auscultaţia se face pe faţa internă a coapsei, mai ales în primele minute după suprimarea compresiunii, de-a lungul arterei femurale, între regiunea inghinală şi spaţiul popliteu. Se mai poate determina o hiperemie a gambelor prin 40 de ridicări pe vîrful degetelor picioarelor.

Suflurile vasculare trebuie diferenţiate, în ceea ce priveşte caracterul lor, de aşa-numitele zgomote arteriale *(Traube)*, care sînt determinate de o ascensiune deosebit de înaltă a pulsului şi care nu reprezintă nici un argument în favoarea vreunei modificări anatomice a peretelui vasului. Cînd debitul cardiac este crescut, în vasele apropiate de inimă, mai ales în regiunea emergenţei aortei, pot să ia naştere, prin turbulenţă şi chiar fără stenoză vasculară, sufluri scurte, localizate la începutul sistolei, corespunzătoare suflului Durosiez din insuficienţa aortică.

Pornind de la auscultaţia vaselor, s-a dezvoltat *fonoangiografia,* ca metodă simplă şi uşor de folosit pentru identificarea modificărilor obstructive vasculare precoce, pentru diferenţierea suflurilor accidentale şi patologice şi pentru controlul eficacităţii substanţelor vasoactive (37, *a, b, c, d*). Depunerile ateromatoase, creînd o suprafaţă rugoasă, determină precoce un suflu sistolic cu frecvenţă înaltă. Este posibilă o oarecare diferenţiere în continuare, deoarece amplitudinea maximă a suflului vascular holosistolic, care pe fonoangiogramă are o formă de fus, este localizată la începutul sistolei în stenozele uşoare, la mijlocul sistolei în stenozele mijlocii şi la sfîrşitul sistolei în stenozele accentuate. O componentă diastolică a suflului (37 *b,c, d*) pledează pentru o insuficienţă de irigare sanguină poststenotică importantă (fig. 78).

Ca şi în cazul tuturor metodelor de investigaţie angiologică, datele obiective mai deosebite obţinute prin auscultaţia arterelor şi prin fonoangiografie trebuie coroborate cu celelalte date care reflectă starea angiologică, pentru a se putea asigura un diagnostic de certitudine. Totuşi, suflurile arteriale ale curentului sanguin pot să constituie simptome precoce ale unor modificări organice ale arterelor.

Proba poziţiei şi proba de efort după Ratschow

Proba poziţiei este cea mai elocventă probă de explorare în tulburările irigaţiei sanguine arteriale periferice. „Neutilizarea acestei probe în cazul unor tulburări corespunzătoare constituie, în prezent, o eroare tehnică asemănătoare omiterii măsurării tensiunii arteriale în cazul unei presupuse nefrite !“ (70).

Această probă se bazează pe principiul următor : prin ridicarea extremităţilor, sîngele trebuie trimis la periferie împotriva forţei gravitaţiei, presiunea sanguină periferică activă fiind astfel scăzută. În această poziţie, hiperirigarea sanguină nutritivă indusă de travaliul muscular este, de asemenea, mai redusă decît în poziţia orizontală sau în ortostatism, cînd participă şi presiunea hidrostatică. Pe de altă parte, aceasta din urmă accentuează o hiperemie reactivă consecutivă. Dacă în artere există un obstacol anatomic în calea curentului sanguin, presiunea internă vasculară distală diminuă ; ea scade în continuare, pe măsură ce sîngele trebuie să curgă „în sus“. Există corelaţii strînse între întinderea ischemiei determinate de travaliul muscular suplimentar şi gradul tulburării irigaţiei arteriale, ca în cazul cînd se instalează, cu întîrziere, o creştere reactivă a irigaţiei sanguine după un efort.

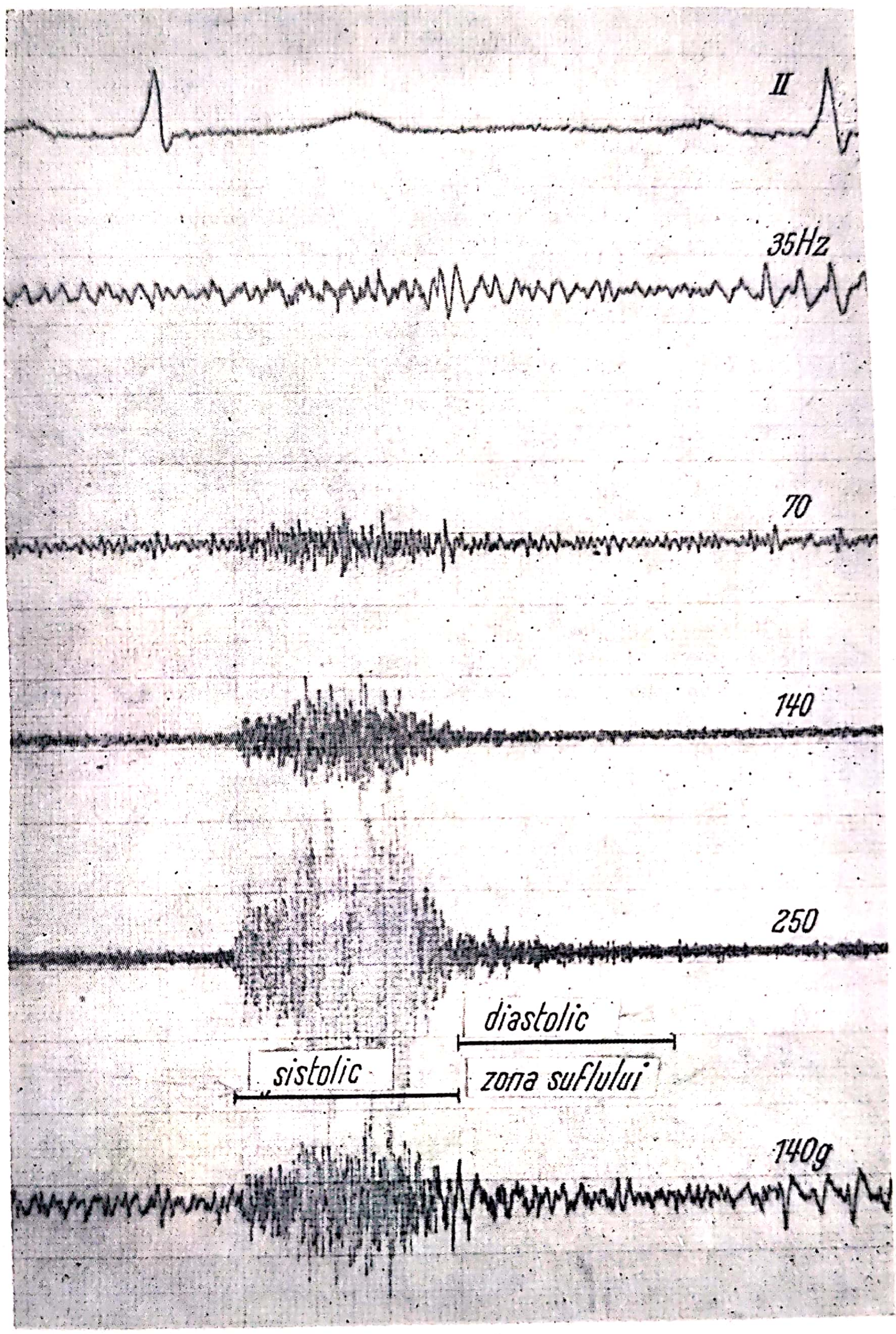

II
35Hz
70
140
250
diastolic
sistolic
zona suflului
140g

Fig. 78. — Fonoangiograma unui pacient în vîrstă de 63 de ani, cu o importantă stenoză a arterei carotide stîngi. Înregistrarea suflului deasupra arterei carotide, arată prezența unui suflu holosistolic, cu frecvența înaltă, de aspect fusiform, la care se adaugă un suflu diastolic, ca semn al unei importante insuficiențe de irigare sanguină poststenotică. Tablou clinic cu simptomatologie intermitentă de ischemie cerebrală (stadiu de preinfarct cerebral).

Această explorare este simplu de executat: pacientul în poziţie culcată îşi ţine ambele picioare vertical în sus, fixîndu-şi coapsele cu mîinile. La nevoie, examinatorul poate să sprijine gambele. În această poziţie trebuie executate într-un minut 60 de rotaţii ale picioarelor. Apoi, pacientul se ridică brusc, lăsînd picioarele să atîrne relaxate. Dacă se bănuieşte existenţa unei tulburări de irigaţie sanguină arterială a extremităţilor superioare, proba va fi modificată astfel: se ridică braţele vertical, iar efortul se realizează prin 60 de închideri ale pumnului în interval de 60 de secunde, după care pacientul lasă braţele să atîrne în jos sau le aşază pe coapse. Proba poate fi repetată cu braţele în diferite poziţii, pentru a putea înregistra date obiective asupra factorilor extravasculari din regiunea centurii scapulare (vezi p. 437).

Adesea, persoanele în vîrstă nu sînt capabile să execute mişcările de rotaţie a picioarelor, care le sînt cerute în această probă. În acest caz, aceste mişcări de rotaţie vor fi înlocuite cu flexiuni şi extensiuni ale picioarelor, mişcări care solicită, desigur, mai puţin intens musculatura gambelor. Acest lucru este valabil şi pentru depăşirea timpului de executare a probei. Valoarea probei este, de asemenea, scăzută cînd picioarele nu pot fi ridicate vertical, din cauza limitării motilităţii în articulaţia şoldului sau ca urmare a unor modificări ale coloanei vertebrale. Rezultatele nu sînt uneori atît de sigure în proba de poziţie descrisă de *Buerger* (10), în care ridicarea picioarelor se face numai pînă la 60°.

Această probă simplă, care la individul cu vase normale, ca şi la cei aflaţi în stadiul I al arteriopatiei obliterante, nu provoacă în general pacientului nici o suferinţă, determină în anumite împrejurări, la cei aflaţi în stadiul al II-lea, apariţia unei dureri latente tipice, ceea ce obligă la încetarea efortului. Proba de efort, eventual chiar şi proba de poziţie nu sînt indicate, în cazul cînd pacientul prezintă dureri în repaus.

Iniţial, *Ratschow* (70) a propus ca pacientul să execute mişcări de rotire ale piciorului timp de cîteva minute, *Hasse* şi *Haan* (42) — mişcări de rotire peste 2 minute sau 30 de strîngeri de pumni, *Schoop* (84) 30—40 de mişcări de rotire a picioarelor, respectiv 10—20 de strîngeri de pumni, fără să indice timpul. Deoarece rezultatele probei de poziţie şi ale probei de efort pot fi reproduse, iar repetarea lor dă indicaţii importante asupra evoluţiei spontane şi asupra posibilităţii de a influenţa terapeutic arteriopatia obliterantă cronică, standardizarea propusă de *Ratschow* (71), în 1959, are o valoare deosebită. Noi notăm, cu ajutorul unui ceasornic semnalizator, de fiecare dată, timpul necesitat de 60 de mişcări nedureroase, respectiv cantitatea şi durata efortului pînă la limita de apariţie a durerii (17, 54). Condiţiile hemodinamice în timpul probei de poziţie au putut să fie obiectivate prin termografie infraroşie (37 *f*); această experienţă nouă (vezi detalii la p. 495). ar putea să joace în viitor un rol mai mare în diagnosticul afecţiunilor vasculare.

La ridicarea extremităţilor trebuie să se aprecieze, în primul rînd, modificarea de culoare a pielii. La individul cu vase normale, apare o uşoară paloare a pielii, atunci cînd extremităţile sînt ridicate şi cînd se efectuează un efort muscular. În prezenţa unei arteriopatii obliterante, apare o paloare deosebit de intensă a tălpilor ; modificarea de culoare poate să ajungă pînă la paloarea cadaverică în cazul unor obliterări multiple, ca şi în obliterări situate proximal şi insuficient compensate. Dacă paloarea cuprinde piciorul în întregime, se poate trage concluzia că arteriopatia obliterantă este localizată în bazin sau că există obliterări periferice multiple. Modificări locale de culoare la nivelul piciorului indică obliterări izolate ale arterelor gambei. Partea anterioară a piciorului este irigată de artera tibială posterioară.

Piciorul care atîrnă prezintă în cîteva secunde după proba de efort, în caz de irigaţie arterială normală, o hiperemie accentuată, cu umplerea intensă consecutivă a venelor tegumentului.

Ratschow a indicat valori normale de 1—2 secunde (70), sau de 5 secunde (71), pentru începutul hiperemiei pielii, şi de 5 secunde (70), sau de 6—7 secunde (71), pentru umplerea venelor. *Hasse* şi *Haan* (42), au considerat o întîrziere de peste 6—8 secunde a hiperemiei şi a umplerii venelor, iar *Büchsel* şi *Schmidt* (9), una de 6—10 secunde, ca fiind patologice. Aceste valori corespund şi cu cele obţinute de noi.

Diferenţele obţinute între partea dreaptă şi cea stîngă, ca şi diferenţele de intensitate locală a hiperemiei reactive au o semnificaţie deosebită. Această hiperemie se instalează cu atît mai tîrziu, cu cît obstrucţia arterială este situată mai periferic. În general, în obliterările arterelor bazinului valorile se cifrează în jur de 15—20 de secunde, în obliterarea arterei femurale în jur de 25—30 de secunde, iar în obliterarea localizată la gambă, în jur de 45—60 de secunde (71). În tipul periferic de obliterare, se constată, frecvent, o înroşire a pielii sub formă de macule.

Umplerea venelor cutanate suferă, de asemenea, o întîrziere corespunzătoare, cînd circulaţia arterială este tulburată, urmînd hiperemiei într-un interval de timp mai lung, de 5—20 de secunde. Umplerea retrogradă a venelor înainte de apariţia hiperemiei reactive a pielii la extremităţile lăsate să atîrne este un indiciu de insuficienţă de închidere a valvulelor venoase. Cînd obliterarea arterelor este foarte întinsă sau cînd circulaţia colaterală este insuficientă, venele se pot umple precoce, pe calea unor scurtcircuite arteriovenoase mai mari, semn de prognostic nefavorabil.

Proba de poziţie şi proba de efort sînt normale la bolnavii cu *angioneuropatii*, aflaţi într-un stadiu fără crize ; hiperemia reactivă a extremităţilor poate să fie accentuată. Dacă examinarea are loc în timpul unui acces Raynaud, se constată absenţa eritemului reactiv al pielii la degetele în cauză. Existenţa acrocianozei face ca hiperemia să fie deosebit de intensă şi de nuanţă închisă. În schimb, în eritermalgie, dilatarea reactivă nu mai are loc la nivelul vaselor cutanate periferice, care sînt deja dilatate.

Avantajul acestei metode constă în simplitatea ei și în faptul că rezultatele pot fi reproduse prin procedee standardizate. Ea cuprinde atît irigarea sanguină cutanată, cît și pe cea musculară. Trebuie totuși să se țină seama ca, în anotimpul rece, să nu se efectueze această probă, dacă extremitățile sînt reci și dacă pacientul nu s-a acomodat într-o cameră cu temperatură corespunzătoare. Efectuarea probei este contraindicată în prezența unei insuficiențe cardiace sau a unei insuficiențe coronariene grave. În stadiile înaintate ale unei arteriopatii obliterante cronice, durerea intensă în repaus interzice, de asemenea, efectuarea acestei explorări. Pacienții cu obezitate accentuată nu pot executa proba de efort a extremităților inferioare. Se poate obține un rezultat normal cu această probă, atunci cînd obliterarea arterială periferică este bine compensată ; din această cauză un rezultat normal nu exclude o afecțiune arterială organică.

Pentru diagnosticul tulburărilor de irigație arterială la *mîini*, se poate accentua efectul strîngerilor repetate ale pumnului printr-o comprimare a arterelor, pe care o exercită examinatorul în timpul efortului, strîngînd cu putere încheietura pumnului pacientului (42, 84).

Problema dacă există o obliterare a arterei radiale sau a celei cubitale poate fi rezolvată cu ajutorul *testului Allen :* examinatorul comprimă bilateral cu policele artera radială, imediat deasupra articulației pumnului, în timp ce pacientul execută 5—10 deschideri și strîngeri ale pumnilor. Se va evita tracțiunea tangențială a tegumentului, pentru a nu influența artera cubitală. Se apreciază culoarea pielii în timpul compresiunii continue, mîna fiind moderat întinsă. Se repetă apoi testul bilateral, prin comprimarea similară a arterei cubitale.

Dacă apare o paloare accentuată a mîinii, în special pe fața palmară, aceasta pledează pentru o obliterare a arterei care nu este comprimată. Dacă paloarea pielii apare numai în jumătatea mîinii, care corespunde arterei comprimate, atunci se consideră că este o întrerupere a circulației în arcul arterial al podului palmei.

Înregistrarea volumului pulsului

Undele pulsatile ale arterelor care parcurg o extremitate, determină variații ritmice de volum, care pot fi obiectivate prin oscilografie, reografie și pletismografie fotoelectrică. Mărimea acestor unde depinde de debitul-bătaie, de frecvența inimii, de starea generală a aparatului circulator și, în sfîrșit, indirect, de starea sistemului vascular și de intensitatea irigării sanguine la nivelul înregistării. Valoarea pe care o au în clinică procedeele izolate de înregistrare a volumului pulsului pentru explorarea funcțională a sistemului arterial este influențată, în mod hotărîtor, de costul ridicat al aparaturii, precum și de complexitatea acesteia, respectiv de cheltuiala mare de timp, de tendința de a determina tulburări și de sensibilitatea procedeului (6, 8, 60).

Oscilografia (după Gesenius și Keller)

Cel mai simplu și cel mai puțin costisitor procedeu în această grupă este oscilografia, care a fost dezvoltată de *Gesenius* și *Keller* din oscilometrie *(v. Recklinghausen)*. Aceasta se baza pe principiul transmiterii, la un manometru sensibil, a variațiilor de volum — imprimate de pulsații — al secțiunii totale a unei extremități, ca urmare a presiunii modificate prin compresiunea exercitată într-o manșetă pneumatică circulară.

Volumul pulsului, respectiv oscilațiile presiunii din manșetă, este continuu transmis bilateral, sincron cu două sisteme de înregistrare, de pe aparatul transportabil și relativ robust al lui *Gesenius și Keller*, pe două capsule Marey. Pentru extremități, în funcție de circumferința acestora, se vor folosi perechi de manșete de mărime diferită.

Se înregistrează oscilațiile, în timp ce se scade treptat presiunea din manșete ; practic, este suficient un examen începînd cu 200 mm Hg, scăzînd treptat cu cîte 20 mm Hg (fig. 79 *a*). Cele mai mari oscilații se obțin cînd presiunea externă de decompresiune corespunde presiunii interne din artere și peretele arterial este complet relaxat. Această oscilație maximă este denumită și „indicele oscilometric". Presiunea necesară acestei oscilații se află în zona presiunii mijlocii, la locul de măsurat. Procedeul de măsurare reprezintă totuși o ingerință în funcția circulatorie normală, în măsura în care porțiuni importante din căile circulatorii sînt, pentru scurtă vreme, suprimate din circulație, iar pereții arteriali sînt solicitați în ceea ce privește extensibilitatea și deformarea lor. Premisele unei examinări optime sînt atitudinea complet relaxată a corpului, extremitățile așezate simetric, precum și poziția simetrică și uniform strînsă a manșetei. Examenul se efectuează în următoarele locuri : brațe, antebrațe, încheieturile mîinilor, coapse, regiunea genunchilor, gambe și fața dorsală a piciorului. Pentru examenele de rutină este suficientă înregistrarea făcută la brațe, coapse și în regiunea moletului. Deoarece presiunea sanguină scade distal de zona în care se află obstacolul sau obliterarea circulatorie arterială, în aceste zone diminuă și oscilațiile. Prin înregistrarea succesivă, neîntreruptă, la extremități („oscilografia secțiunii longitudinale"), se poate localiza, cîteodată cu precizie, o ocluzie, ceea ce poate să aibă o importanță deosebită într-o embolie arterială. În partea proximală a unei obliterări, oscilațiile sînt uneori accentuate prin hiperpresiunea de stază ; oscilațiile pot să fie accentuate și din cauza hipertensiunii și a sclerozei vasculare.

In afară de aceasta, oscilograma este influențată de starea părților moi, precum și de atitudinea și poziția extremităților. Astfel, oscilațiile sînt diminuate de edemele cutanate și paniculul adipos exagerat, de scleroza pielii și a țesutului hipodermic, de exemplu în vecinătatea ulcerelor, precum și de tonusul crescut al musculaturii, deoarece pulsațiile se transmit mai greu. Adducția exagerată a brațelor și supinația mîinilor influențează înregistrarea în același mod prin strangularea vaselor, după cum ridicarea extremităților o influențează prin scăderea presiunii hidrostatice. În cazul unor asimetrii anatomice (atrofii musculare, cicatrice importante), comparația între partea dreaptă și cea stîngă nu este posibilă (45).

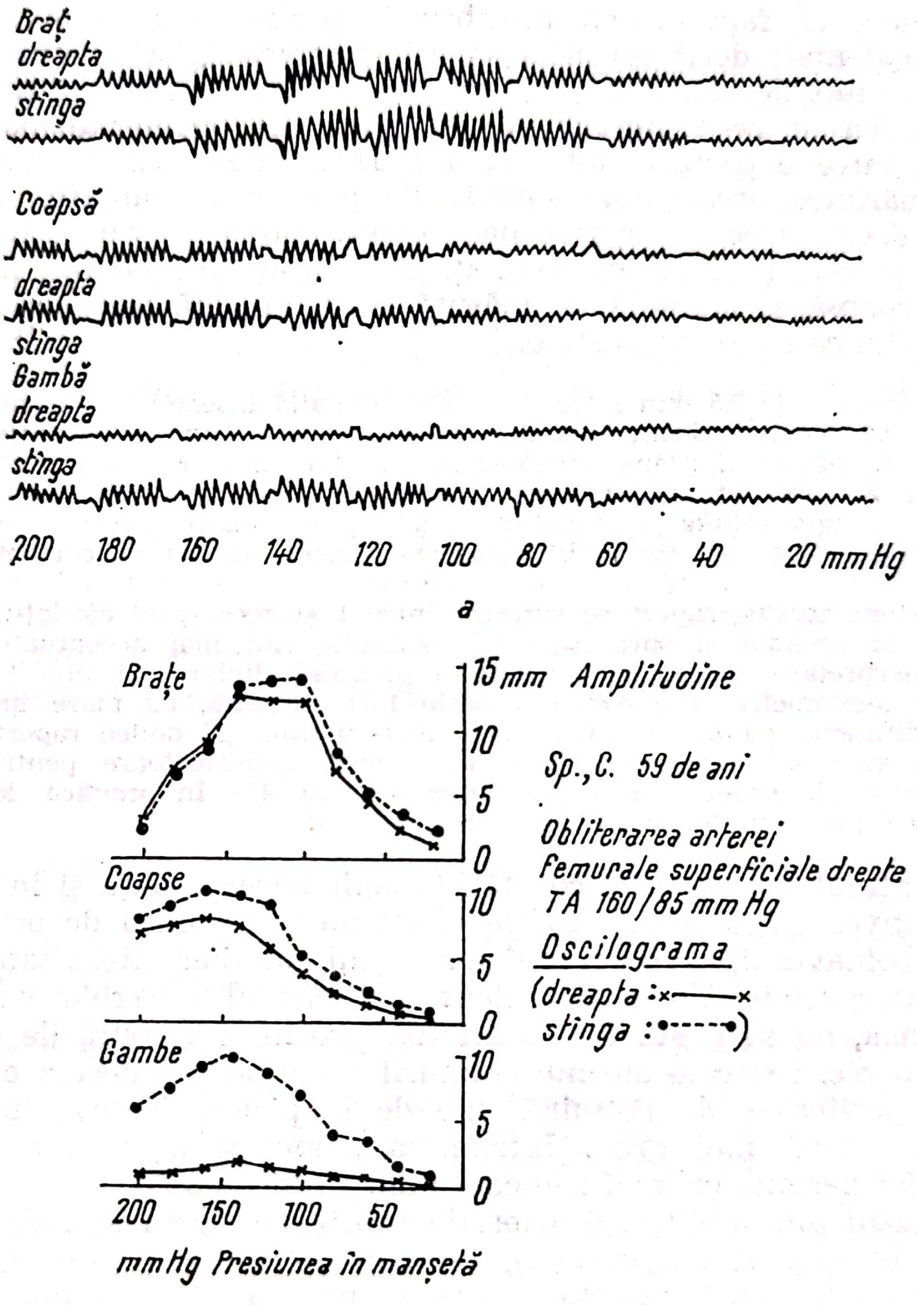


Fig. 79. — Date obținute prin oscilografie în arteriopatia obliterantă cronică, tipul de localizare la coapsă : a — curba originală ; b — interpretare.

Deoarece mărimea oscilațiilor depinde de numeroși factori și nu reprezintă, în nici un caz, un punct direct de reper pentru intensitatea irigației arteriale, interpretarea nu poate fi făcută decît comparativ. „Nu există «valori normale» pentru indicele oscilometric“ (45, 70).

Chiar la persoane normale, se întîlnesc diferențe de la o parte la alta, care nu se datoresc unor greșeli de metodă ; de cele mai multe ori oscilațiile sînt mai accentuate la brațul drept și la membrul inferior stîng (efect al faptului că membrul superior drept este utilizat în muncă mai mult decît cel stîng, și că membrul inferior stîng este utilizat mai mult decît cel drept în stațiunea în picioare ?). Potrivit experienței generale, se consideră ca patologice doar diferențe mai mari de 2,5 mm, între o parte și alta (7, 45). Diagramele rezultatelor, potrivit cărora mărimea oscilațiilor depinde de presiunea manșetei, arată mai limpede decît curbele originale dacă există diferențe semnificative între o parte și alta (fig. 79 *b*). Oscilațiile la braț sînt adesea mai ample decît la coapsă și diminuă pe măsură ce reprezintă porțiuni ale extremităților din ce în ce mai distale.

O diferență de 2,5 mm între o parte și cealaltă înseamnă o asimetrie relativ mai mare cînd oscilațiile sînt în general mici, decît în cazul unor indici oscilometrici mari. Această nesiguranță în interpretarea diferențelor absolute între o parte și cealaltă a necesitat introducerea unor norme relative (37). „Primul raport oscilometric“ după *Hanke* și *Hildebrandt* (39), desemnează raportul dintre oscilațiile maxime stîngi și oscilațiile maxime drepte la locul corespunzător de măsurare.

Valoarea acestui raport se situează între 1 și zero, cînd oscilațiile sînt mai accentuate la dreapta și spre ∞, cînd oscilațiile sînt mai accentuate la stînga (pentru interpretare statistică : nu este o progresie liniară, ci una logaritmică). Un raport oscilometric sub 0,60 sau peste 1,80 pledează, cu mare probabilitate, pentru o diferență patologică între părți. Așa-numitul „al doilea raport oscilometric“ furnizează aprecieri cantitative în general satisfăcătoare pentru raportul între extremitățile superioare și cele inferioare (39, 45). În practică, la interpretarea fiecărui caz în parte, se poate renunța la calcul.

Avantajul oscilografiei constă în manipularea ușoară și în economia de timp, investigația putînd să fie efectuată în practică de orice medic, la patul bolnavului, și chiar de personalul auxiliar. Rezultatele pot fi imediat interpretate. Un inconvenient este sensibilitatea relativ mai mică ; de asemenea, nu se poate face o diferențiere între tulburările de irigare sanguină a pielii și cele ale musculaturii și nu se pot decela obliterările arteriale periferice de la mînă sau de la picior. Totuși, în practică, avantajele atîrnă mai greu. Întrunirea sinoptică a datelor clinice și oscilografice permite cel mai adesea un diagnostic clar.

În cazul unei obliterări arteriale confirmate prin metode obișnuite (cel mai bine prin angiografie), se pot obține prin oscilografie din mărimea amplitudinii, puncte de reper privitoare la gradul de compensare a circulației colaterale, deoarece amplitudinea irigației sanguine efectuată de circulația colaterală este inclusă în imaginea oscilografică.

Explorarea poate fi completată prin *examene funcționale*, dintre care trebuie amintită, mai ales, oscilografia după proba de efort. *Ejrup* (18, 18 *a*) a folosit ca efort standardizat treapta Nylin ; alți cercetători utilizează ergometrul. În practica clinică, potrivit recomandării lui *Schoop* (84), atunci cînd se suspectează o strîmtorare în circulația arterială, iar oscilograma de repaus prezintă modificări discrete sau este dubioasă, este suficientă o simplă oscilografie la efort, efectuată distal, la gambă.

Această oscilogramă, după efort la gambă, se efectuează astfel: avînd manșeta aplicată în jurul gambei, deasupra gleznei, pacientul se ridică repede, de 40 de ori, pe vîrful degetelor, culcîndu-se apoi imediat; se înregistrează acum continuu, utilizînd în manșetă presiunile care au fost necesare pentru a obține cele mai ample oscilații în repaus.

În mod normal, o diminuare inițială a amplitudinii, simetrică la ambele picioare, retrocedează în cîteva secunde, oscilațiile devenind mai mari ca în repaus. Dar, în prezența unei stenoze arteriale sau a unei obliterări foarte bine compensate, acestea sînt evident diminuate în partea distală a obstacolului, cînd, după efort, căile circulatorii periferice sînt dilatate. Oscilograma de efort arată, în acest mod, o revenire întîrziată la oscilațiile maxime înregistrate în repaus (în primul rînd, față de partea sănătoasă), valori care sînt atinse abia după 3—6 minute, chiar dacă circulația colaterală și-a conservat capacitatea funcțională. Pentru decelarea stenozelor în regiunea bazinului, se preferă oscilografia de efort după genuflexiuni.

Pentru alte detalii, vezi bibliografia (1, 45, 62, 74).

Reografia

Orice modificare de volum a extremităților, instalată relativ repede, determină o modificare a conducerii electrice a acestora. Pe acest principiu se bazează înscrierea pulsațiilor volumului cu ajutorul reografiei, după *Kaindl, Polzer* și *Schuhfried* (53).

Aparatura folosită în reografie produce curenți alternativi de înaltă frecvență (20 000—30 000 Hz), care, în conducerea obișnuită longitudinală, parcurg extremitățile între doi electrozi inelari. Modificările rezistenței tisulare se măsoară la intensități de curent între 10 și 20 mA, oscilațiile de tensiune fiind amplificate și înregistrate cu ajutorul unui electrocardiograf cu canale multiple.

Aspectul curbelor obținute pe această cale este asemănător cu cel al pulsațiilor arteriale înscrise direct prin sfigmografie. La interpretarea lor se ține seama, pe lîngă relația amplitudinilor, de frecvența pulsului, de caracterul abrupt al ascensiunii curbei, de forma ei de pisc și de accentuarea dicrotismului. Spre deosebire de oscilografie, mărimea amplitudinilor crește spre partea distală. Din această cauză se recomandă ca reografia să fie utilizată mai ales în tulburările de irigație sanguină a extremităților, care interesează, în primul rînd, vasele cutanate. Chiar forma curbei indică deja existența modificărilor organice ale pereților vaselor sau dacă este o angioneuropatie.

Obliterarea unei artere, atunci cînd irigarea sanguină a teritoriului cercetat este asigurată pe calea unui sistem de colaterale, determină modificări caracteristice (fig. 80): începutul pulsației este întîrziat, curba prezintă o ascensiune lentă, amplitudinea este micșorată, vîrful este rotunjit, iar undele dicrote terminale sînt absente. Cînd aceste cinci criterii sînt evidente, există, fără îndoială, o obliterare arterială situată proximal. Pe de altă parte, rotunjirea vîrfului și absența undelor terminale, dar cu amplitudine suficient de mare, pot să fie datorate unei diminuări a elasticității sistemului arterial, fără stenoză sau obliterare. Același tablou îl prezintă obliterările proximale, care sînt foarte bine compensate prin circulația colaterală. În acest caz, punerea în evidență a întîrzierii începerii pulsației într-o obliterare arterială are importanță pentru diagnosticul diferențial. Diminuarea amplitudinii fără prezența celorlalte criterii amintite nu constituie o dovadă a existenței unei arteriopatii obliterante, fiind determinată cel mai adesea de un edem al teritoriului examinat.

Combinarea oscilografiei, în cazurile incerte, cu reografia prin presiune, respectiv prin compresiune, poate să dea indicații suplimentare (62). Astfel, se poate măsura și presiunea activă a irigației, de-a lungul colateralelor, la periferie: manșeta este așezată distal de obliterare și proximal de zona de măsurat, iar presiunea din manșetă care face să dispară reograma, corespunde presiunii sistolice periferice.

Angioneuropatiile se împart în două tipuri principale: tipul spastic (65) sau constrictiv (53), în care amplitudinile sînt reduse, ascensiunea sistolică este abruptă, iar undele terminale lipsesc adesea; tipul vasodilatator (65) sau astenic (53), care prezintă amplitudini înalte și vîrful curbei frecvent deformat de unde terminale precoce.

Examenele funcționale servesc, în primul rînd, la punerea în evidență a impulsurilor vasoconstrictoare ale sistemului nervos vegetativ. În prezența unei diminuări funcționale a irigației sanguine, aspectul curbei se normalizează la proba de supraîncălzire (cufundarea extremității într-o baie cu apă la temperatura de 45°, timp de 5 minute), în hiperemia reactivă după întreruperea, timp de 5 minute, a circulației sau după blocarea simpaticului. Poate să apară chiar un tip de dilatare. În arteriopatiile pur organice forma curbei rămîne însă constantă. Se pot provoca spasme vasculare prin răcire într-o baie cu apă la temperatura de 16°, timp de 5 minute (53, 62, 65). Dacă există bănuiala unei modificări vasculare organice (de exemplu, boala Raynaud!), aceste examene vor fi efectuate cu prudență, deoarece mai ales stimularea prin căldură poate să determine apariția unor necroze.

Prin metoda reografică se poate obiectiva și acțiunea substanțelor farmacologice vasoactive, în special după injectare intraarterială. La alegerea medicamentelor trebuie totuși să se țină seama dacă acestea influențează predominant irigația cutanată (de exemplu, Ronicol) ori pe cea musculară (de exemplu ATP) (53).

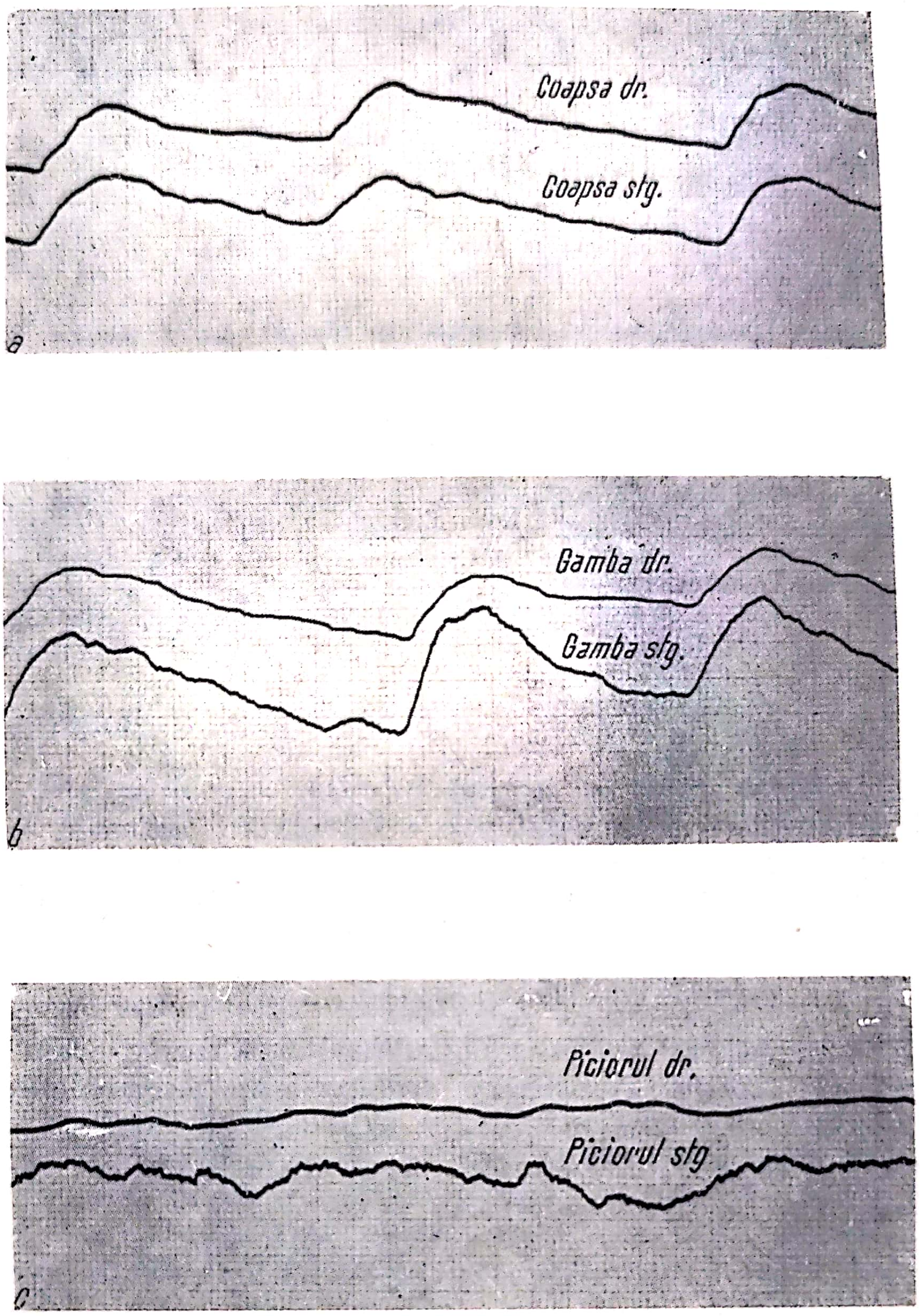


Fig. 80 — Reograma longitudinală a unui pacient în vîrstă de 49 de ani, suferind de o arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare.

a — coapsa : ambele curbe leneșe, în dreapta ascensiunea curbei pulsului ușor întîrziată. Aspectul pledează pentru o îngustare vasculară redusă pe teritoriul arterelor iliace ; *b* — gambe : în dreapta, ascensiunea curbei pulsului evident mai leneșă și ușor întîrziată, spre deosebire de partea stîngă, unde totuși, ascensiunea amplitudinii nu este normală, adică abruptă. În partea dreaptă, amplitudinile pulsațiilor sînt diminuate, vîrful curbei pulsului rotunjit, undele terminale dicrote puțin pronunțate. Aspectul pledează pentru o stenoză pe teritoriul arterei poplitee sau în zonele proximale ale arterelor gambei ; c — picior : în dreapta, amplitudinile sînt practic nivelate ; în stînga, oscilațiile de valoare interpretativă incertă. Aspectul pledează pentru obliterări vasculare bilaterale, decompensate, în teritoriul piciorului.

Pletismografia fotoelectrică

Transparența la lumină a unei cute a pielii, a pavilionului urechii, ca și a vîrfului unui deget al mîinii sau al piciorului depinde de conținutul de sînge și de culoarea sîngelui în porțiunea transiluminată. Modificările culorilor în zona vizibilă a spectrului se datoresc, practic, variațiilor saturației cu oxigen a sîngelui ; ele nu se produc cînd se folosesc razele infraroșii. Modificările permeabilității luminoase în zona lungimilor de undă 750—900 mμ denotă modificări de irigație sanguină.

Acest principiu este folosit la înscrierea fotoelectrică a pulsului, procedeu dezvoltat de *Matthes* (61), pornind de la cercetările lui *Kramer*. Procedeul indicat de autor utilizează lumina incidentă, motiv pentru care nu poate fi folosit decît numai pentru extremități. *Metz* (63), a utilizat reflectarea luminii filtrate, cu o lungime de undă de 750—900 mμ, reușind să efectueze această explorare pe pielea întinsă (la o sensibilitate și mai mare).

Cu ajutorul ambelor metode se pot determina modificările irigației sanguine a tegumentului ; musculatura absoarbe prea mult lumina. Avantajele metodei constau în faptul că obiectivul examinat nu este lezat și nici circulația generală și că prezintă o mare sensibilitate. Pentru practica angiologiei, pletismografia fotoelectrică nu este importantă, fiind costisitoare, iar procedeul de măsurare este foarte dereglabil (8).

Înscrierea pulsului arterial

Din analiza formei pulsului arterial se obțin concluzii importante privitoare la starea funcțională a circulației generale (vezi p. 398), precum și a sectoarelor izolate ale sistemului arterial. „Aproape toate caracterele formei pulsului periferic, precum și forma părții diastolice a pulsului central sînt determinate de starea și de reglarea arterelor periferice. Numai fragmentul sistolic al pulsului central oglindește în parte acțiunea ventriculului stîng“ (25).

De mare importanță pentru diagnostic în partea arterială a circulației, este înregistrarea sincronă a pulsului central, a pulsului la o depărtare mijlocie de inimă și a pulsului periferic. Deoarece arterele brațului se află în mod evident într-o derivație secundară a sistemului arterial, se recomandă — și din motive practice — ca în explorarea de rutină să se înregistreze pulsul arterei carotide, al arterei femurale și al unei artere de la picior (a. pedioasă dorsală sau a. tibială posterioară).

Este necesar ca sistemul de înregistrare (cu amplificatoare) să dispună de o constantă de timp (= timp de închidere la 1/3 din amplitudine) mai mare de 1,5 secunde. La transmiterea aeriană a pulsului, sistemul trebuie să fie ermetic. Subiectul examinat va sta culcat, complet relaxat. Fixarea manuală a receptorului de pulsații duce adesea la artefacte, motiv pentru care se recomandă utilizarea unor curele sau chingi.

Forma normală (fig. 81) *a pulsului central* înregistrat la artera carotidă (sau chiar la artera subclaviară) se caracterizează printr-o netă incizură de închidere a valvulelor. Unda principală sistolică este precedată de o primă undă presistolică (expresie a contracției atriului) și de o a doua oscilație presistolică mică (expresie a contracției izometrice a ventriculului). Individul sănătos prezintă un vîrf sistolic precoce în ascensiunea principală abruptă. După incizura de închidere, a cărei înălțime (în mod normal la 2/3 din amplitudinea totală) variază cu presiunea sanguină și cu rezistența periferică, urmează o deflexiune pre-

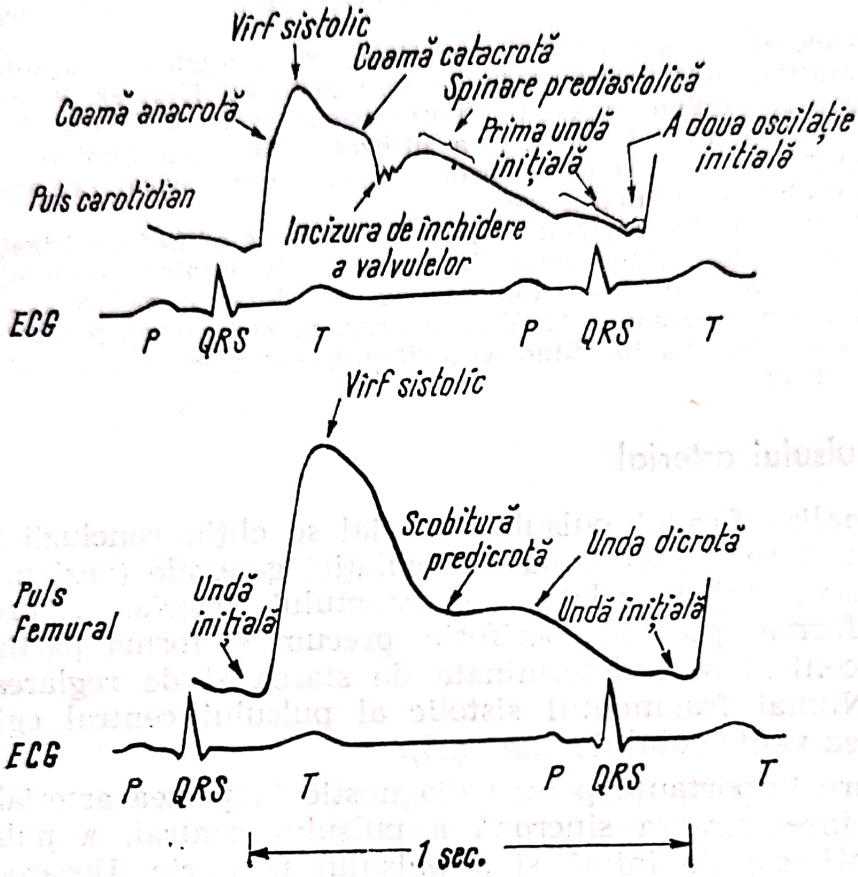


Fig. 81. — Imagine normală a pulsului arterei carotidei (sus) *și al arterei femurale* (jos) *(după Gadermann și Jungmann).*

diastolică, care corespunde pulsației arteriale de bază. În schimb, *pulsul periferic* normal al arterei femurale este în general mai rotunjit. Incizura de închidere a valvulelor este absentă, curba prezintă în esență două unde mari, și anume: întîi vîrful sistolic cu ascensiune abruptă, precedat de o mică oscilație presistolică, apoi o undă dicrotă. În bradicardie, spre sfîrșitul diastolei poate să urmeze o a doua undă dicrotă mică. Dicrotismul pulsului se datorește, în primul rînd, unei unde staționare în sistemul arterial, „pulsația arterială de bază“ *(Frank, Wiggers)*, care, la rîndul ei, ar fi consecința unei rezonanțe a pulsațiilor proprii ale arterelor pusatile principale și ale ramurilor secundare. Datorită pulsației arteriale de bază, amplitudinea primară a presiunii în artera femurală crește cu 30%, iar cea în arterele piciorului cu 100%. Astfel, un sfert din amplitudinea arterei femurale și jumătate din amplitudinea pulsului piciorului nu se datoresc travaliului inimii, ci pulsației proprii a sistemului arterial. De aceea, undele dicrote ale pulsațiilor piciorului sînt deosebit de intense la persoanele sănătoase.

Din punct de vedere clinic, este importantă observația potrivit căreia un dicrotism bine constituit în pulsul periferic (și, corespunzător, o deflexiune prediastolică evidentă în pulsul central) trebuie considerat ca o caracteristică sigură a unui sistem arterial cu capacitate intactă și reglare bună (25).

Trebuie să se țină seama de următoarele surse de eroare posibile în cursul înregistrării : dacă receptorul pulsului nu este aplicat central pe arteră, ci alături, undele sistolice pot să fie negative, inversate. O aplicare prea slabă poate să determine trecerea sub linia de bază înainte de sfîrșitul diastolei. O presiune prea puternică, care între altele este și dureroasă, deformează în special pulsul femural spre forma de triunghi, cu negativitate inițială. În insuficiența cardiacă se pot suprapune pulsații ale venelor peste pulsul arterial central. În sfîrșit, vibrațiile musculare pot duce la erori în interpretarea curbelor.

Modificări în starea anatomică și în funcția arterelor mari și mijlocii determină modificări tipice ale formei pulsului. Îmbătrînirea normală duce — începînd din al cincilea deceniu — la apariția unei deflexiuni postsistolice în pulsul central, astfel încît amplitudinea maximă are loc abia în partea a doua a sistolei. Dicrotismul scade, dar poate să mai fie pus în evidență în deceniul al 9-lea la bătrîni viguroși. Dispariția pulsației arteriale de bază înainte de vîrsta de 40 de ani pledează pentru o leziune vasculară generală, o rigiditate de reglare a sistemului arterial. O deflexiune la sfîrșitul sistolei în pulsul carotidian apare, de asemenea, în hipertensiunile cu rezistență periferică crescută. Un aspect asemănător există și în arterioscleroză, chiar în cazul unei presiuni sanguine normale sau scăzute, în care modificările vasculare regresive sînt localizate în jumătatea superioară a corpului sau doar în arterele care se îndreaptă spre cap ; în același timp, lipsește deflexiunea de la începutul diastolei (dicrotism). Dacă arterioscleroza cuprinde arterele mari ale trunchiului, pulsul femural ia progresiv caracteristicile pulsului central, iar dicrotismul dispare și aici și în pulsul central (fig. 82). Dacă în sfigmograma arterei femurale se găsește chiar o incizură continuă de închidere valvulară, atunci există cel mai adesea calcifieri întinse ale aortei și ale arterelor bazinului, vasele mari devenind niște tuburi rigide. Stenozele arterelor determină o deformare triunghiulară a pulsului în înregistrarea distală, cu ștergerea pulsației bazale („puls integrat“) (61). Accentuarea diferită în pulsul central și cel periferic a unor modificări, care demonstrează existența unei scleroze, denotă o fragmentare disociată a leziunii regresive vasculare.

Pulsațiile triunghiulare fără dicrotism, tipice pentru stenozele arteriale, sînt cu regularitate înregistrate și în stenozele istmului aortic la artera femurală, ca și la picior. Succesul unui tratament chirurgical și regularizarea funcției circulatorii în faza postoperatorie se traduce prin revenirea la normal a pulsului periferic (26) (fig. 83). Înscrierea pulsului arterial oferă totuși puține elemente pentru diagnosticul anevrismelor arteriale; anevrismele întinse unilaterale ale arterelor bazinului și ale coapselor nu determină modificări esențiale ale pulsațiilor în comparație cu partea contralaterală (24).

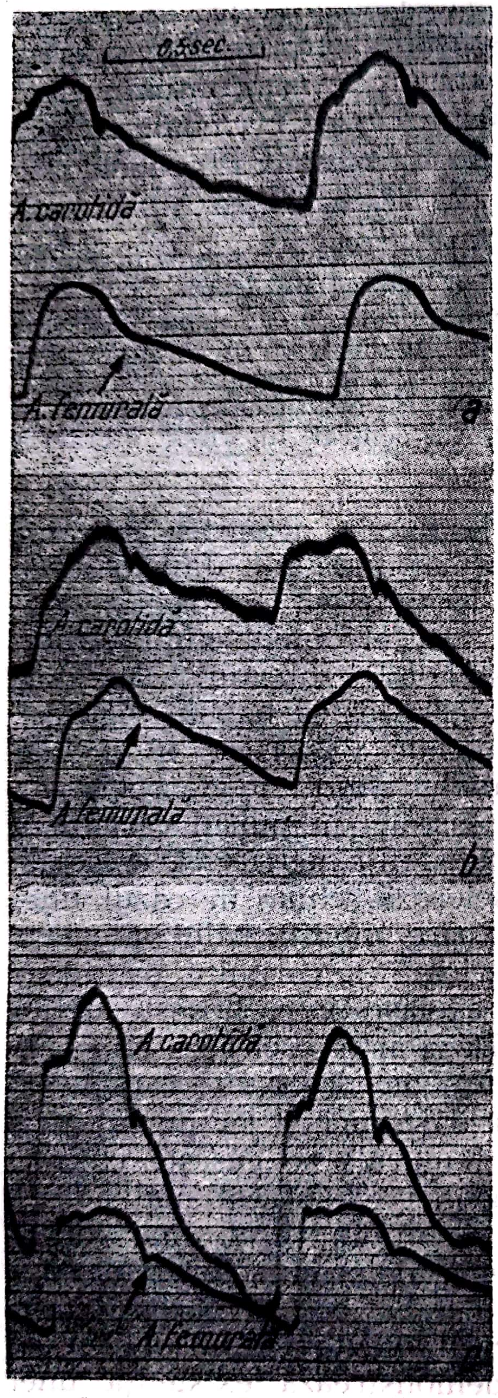


Fig. 82. — Pe măsură ce scleroza aortică se accentuează, pulsul femural dobîndește caracteristicile pulsului central.
a — H.P. 56 ani; T.A. = 160/95. *b.* — A.J. 62 de ani; T. A. = 155/80. c — H. E. 55 ani; T. A. = 165/100.

Înregistrînd sincron pulsul proximal și pulsul distal, cu o viteză rapidă (100 mm/sec.) a hîrtiei de înregistrare, se poate calcula, în cele din urmă, viteza medie a undei pulsatile (distanță/timp).

Întîrzierea pulsului reiese din diferenţa punctelor de plecare a pulsaţiilor, şi anume la pulsul central mişcarea ascendentă iniţială îşi are punctul de măsurare dincolo de a 2-a oscilaţie iniţială. Lungimea distanţei se măsoară indirect pe suprafaţa corpului ; viteza undei pulsatile la trunchi este dată de distanţa dintre fosa suprasternală-ombilic-regiunea inghinală, din care se scade distanţa fosa suprasternală-carotidă-locul măsurătorii, iar la membrul inferior întins de linia imaginară dintre punctele de înregistrare. La obezi, măsurătoarea se face pe o linie imaginară, aflată în aer, şi nu de-a lungul proeminenţei abdominale.

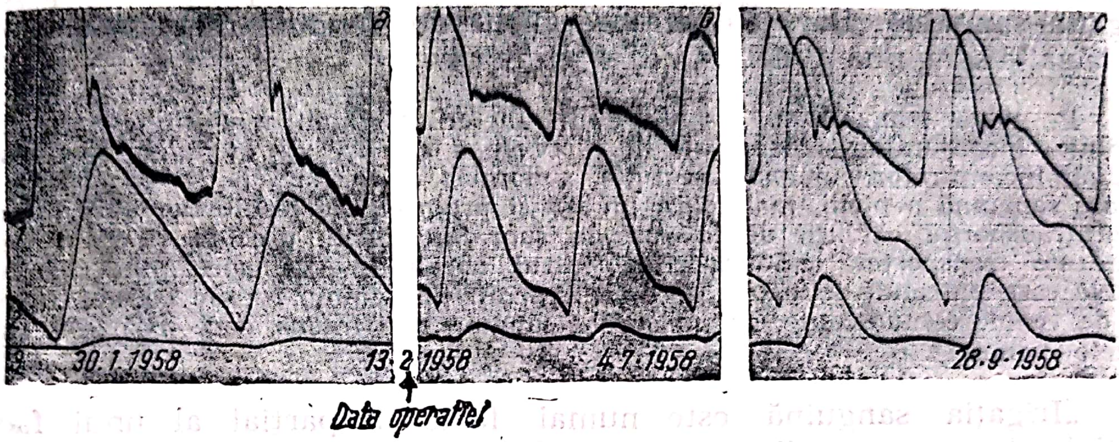


Fig. 83. — Controlul sfigmografic al evoluţiei unei stenoze a istmului aortic după operaţie (pacient D.N., *16 ani*). Preoperator, puls triunghiular de stenoză a arterei femurale şi a arterei dorsale a piciorului. Normalizarea după cîteva luni. Viteza undei pulsatile = 3,5 m/sec. (în *a*) ; 5,4 m/sec. (în *b*) ; 5,3 m/sec. (în *c*). 1 — artera carotidă ; 2 — artera femurală ; *3* — artera dorsală a piciorului (după *Gadermann, E., H. Jungmann, L. Zuckschwerdt*).

Viteza undei pulsatile scade de la inimă spre periferie pînă, spre pildă, la 100% pentru braţ sau pentru membrul inferior. Se notează o creştere a vitezei o dată cu înaintarea în vîrstă şi cu creşterea tonusului vaselor, precum şi cu creşterea presiunii diastolice (aproximativ 1 m/sec. pentru 10 mm Hg). Valoarea medie de 7,5 m/sec. la trunchi este supusă unor mari oscilaţii individuale. *Jungmann* (25), urmărind vreme îndelungată aceleaşi persoane sănătoase, a constatat abateri de ±5% în jurul valorii medii obţinute pe lună, variaţii diurne de ±3% şi variaţii sezoniere de 10—12%.

Înscrierea pulsului arterial nu solicită mult persoana examinată şi nici nu exercită vreo influenţă asupra circulaţiei. De aceea, metoda este indicată şi în experimentul acut pentru aprecierea acţiunii farmacologice a unor substanţe sau acţiunii unor metode balneologice asupra sistemului arterial. O analiză morfologică a aspectului pulsului în experienţele efectuate în ortostatism este totuşi posibilă numai folosindu-se masa Kipp. Înregistrarea necesită exerciţii prealabile. Analiza formei curbelor cere experienţă ; unele curbe publicate în literatură prezintă erori evidente, nerezistînd unor critici severe. Cînd există un electrocardiograf cu canaluri multiple, aparatura suplimentară care trebuie adăugată este minimă. Cunoaşterea metodologiei permite explorări ale stării funcţionale a sistemului arterial, care pot fi obiectivate ca aproape în nici o altă metodă de cercetare.

Termometria cutanată

Plecîndu-se de la observația clinică potrivit căreia porțiunile cutanate insuficient irigate cu sînge sînt mai reci decît cele bine irigate, temperatura cutanată era folosită mai înainte ca parametru pentru irigația sanguină. Dar temperatura pielii nu depinde numai de gradul de irigație sanguină a pielii.

Pe lîngă temperatura corpului, alți factori esențiali mai sînt temperatura mediului înconjurător și condițiile de pierdere a căldurii de la nivelul pielii spre mediul înconjurător, inclusiv secreția sudorală. În sfîrșit, pe lîngă gradul de irigare sanguină a pielii, mai joacă un rol și proprietățile țesuturilor care influențează transportul căldurii de la vase la suprafața pielii, precum și condițiile în care este transportată căldura din centrul corpului. Așa, spre pildă, la rece, sîngele care pătrunde în artere este răcit printr-un schimb termic contra curentului, de venele comunicante, cu un curent sanguin mai intens, care încălzește astfel sîngele venos.

„Irigația sanguină este numai factorul parțial al unui factor parțial al temperaturii cutanate“ (59). Din această cauză, numeroși autori au renunțat, pe bună dreptate, la termometria pielii ca metodă de determinare a intensității curentului sanguin în piele. Cu toate acestea, există o relație constantă, potrivit căreia temperatura cutanată crește brusc în teritoriul cu intensitate foarte scăzută a curentului sanguin, dar cu irigație sanguină în creștere ; totuși, cînd irigația este mai intensă, ea nu mai crește decît foarte puțin sau de loc. Valorile absolute variază în funcție de locul măsurării și de temperatura exterioară (4).

Cu toate că termometria suprafeței pielii nu poate să furnizeze nici o valoare cantitativă privind irigația sanguină, această metodă s-a dovedit valoroasă chiar în clinică pentru aprecierea calitativă a intensității curentului sanguin la nivelul pielii. Procedeul dă — mai ales în condițiile unui efort termoreglator — o idee orientativă asupra reactivității inervației vasomotorii a vaselor.

O condiție prealabilă este constanța factorilor externi, care pot să influențeze temperatura cutanată. Pacientul trebuie examinat după o perioadă de acomodare de cel puțin 1/2—1 oră într-o încăpere cu temperatură constantă și plăcută (24—26°, cu umiditate 40%), fiind ferit de stimuli acustici și emoționali. Măsurătoarea necesită aparate cu termoelemente ; alte aparate utilizează modificările de rezistență dependente de temperatură ale conductorilor electrici. Ambele tehnici au aproximativ aceeași valoare în clinică, deoarece necesită același timp scurt pentru reglarea aparaturii și pentru măsurători.

În general, temperatura de la suprafața extremităților este aceeași într-o parte și în cealaltă în regiunile corespondente (38) ; o temperatură scăzută într-o singură parte nu este obligatoriu determinată de o scădere în irigația sanguină a pielii, ea putînd fi provocată de o inflamație locală în partea opusă.

Valorile absolute simple, determinate în mai multe zone simetrice de pe suprafața extremităților, nu exprimă mult, dacă nu prezintă modificări evidente față de valorile determinate în condiții constante de cercetare la un grup mai mare de persoane normale. Indicații sigure cu privire la o tulburare în irigația pielii sînt date de creșterea maximă a temperaturii, după suprimarea tuturor influențelor vasoconstrictive asupra arterelor. În acest scop, metoda de elecție este măsurarea în cursul *încălzirii indirecte*. Noi nu recomandăm metoda care utilizează încălzirea directă a extremităților, metodă recomandată mult în trecut, deoarece există pericolul provocării unei gangrene, chiar în cazul cînd se face o selecționare prudentă a pacienților.

Se încălzește corpul fie printr-o baie de șezut avînd temperatura de 43—44°, fie administrînd o băutură fierbinte, fie, mai simplu și mai sigur, efectuînd, timp de 30 de minute, o baie de lumină, cu tegumentul acoperit, astfel încît pentru termoreglare, se provoacă o vasodilatație generalizată maximă. În cursul încălzirii se controlează temperatura superficială, în mod continuu sau la anumite intervale, în numeroase zone simetrice ale extremităților superioare sau inferioare.

În tulburările organice ale irigației sanguine, cînd este interesată și irigația sanguină cutanată, nu se semnalează o creștere evidentă a

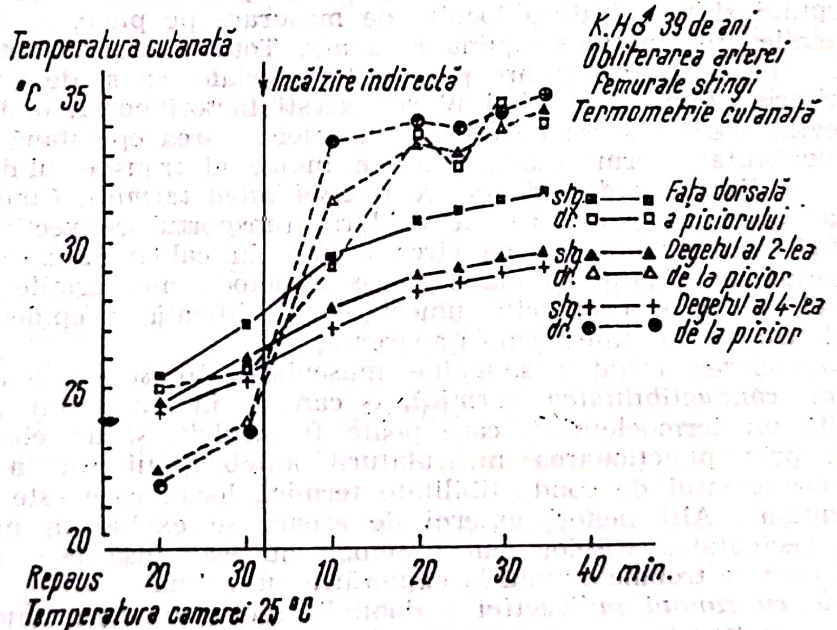


Fig. 84. — Temperatura cutanată a extremităților inferioare în cursul încălzirii reactive în arteriopatia obliterantă cronică.

temperaturii cutanate (fig. 84). Creșterea prelungită sau întîrziată a temperaturii este tipică în cazul unor impulsuri vasoconstrictoare frecvente.

O altă probă funcțională de vasomotricitate este cercetarea procesului de *reîncălzire*, după răcirea extremității examinate (baie în apă la temperatura de 15°, timp de 5 minute). Trebuie amintit, în sfîrșit, și controlul continuu și punctiform al temperaturii cutanate în *hiperemia* reactivă, după efectuarea unei obstrucții arteriale.

Întreruperea cea mai sigură a tuturor influențelor nervoase vasoconstrictoare se obține prin *anestezie tronculară;* blocarea farmacologică a simpaticului, cu aprecierea influenței asupra temperaturii cutanate, trebuie să preceadă în fiecare caz secționarea chirurgicală a căilor simpatice (72 *a*). Totuși, această investigație nu dă nici o relație asupra influențării irigației sanguine a musculaturii, care, adesea, poate să fie relativ sau absolut diminuată după blocada nervilor.

Măsurarea irigației sanguine la extremități

Legătura dintre pierderea de căldură și irigația sanguină a fost utilizată într-o serie de cercetări semicantitative, pentru a aprecia modificările irigației sanguine periferice.

Calorimetria simplă, care măsoară pierderea de căldură pentru 100 ml țesut în medii stabile sau mobile (apă), este metoda pe care *Hensel* (44), a îmbunătățit-o prin construirea unui „vasograf" — un calorimetru pentru circulația epicutană. Cu *pila calorimetrică, Aschoff* și *Wever* (4), pot determina raportul dintre densitatea curentului caloric spontan al pielii și gradientul între temperatura centrală a corpului și temperatura locului de măsurare pe piele, raport care este în strînsă corelație cu irigația sanguină cutanată. Totuși această metodă nu ține seama de influența răcirii anterioare prin căile arteriale, ca și de producerea de căldură la periferie; după *Aschoff* și *Wever*, acești factori pot fi omiși.

Hensel evită această sursă de erori prin determinarea epicutană a coeficientului de conductibilitate termică aparentă, un indice al transportului căldurii în piele utilizînd un *dispozitiv de măsurat conductibilitatea termică.* Cînd lîngă locul de măsurare are loc un aport local de căldură transportul convectiv al căldurii se măsoară pînă la o profunzime de circa 3 mm, în cal/cm · sec. · °C. Valoarea depinde de gradul de irigație cutanată. Această metodă nu permite totuși aprecierea influenței pe care o exercită umectarea modificată a epidermei, asupra coeficientului de conductibilitate termică aparentă.

Pentru aprecierea irigației sanguine musculare, *Hensel* a construit *sonda pentru măsurat conductibilitatea termică,* o canulă în care sînt cuplate la o distanță definită un termoelement, care poate fi încălzit, și un element termometric. Astfel, prin puncționarea musculaturii antebrațului sau a gambei, se poate măsura coeficientul de conductibilitate termică local, care este proporțional cu irigația sanguină. Alți factori externi de eroare se exclud în mare măsură, dacă se evită vecinătatea vaselor mari. Metoda nu este însă ușor suportată de pacienți, astfel încît ea trebuie evitată în explorările de rutină.

Vasografia cu izotopi radioactivi a dobîndit recent o importanță mai mare. Prin măsurarea scintigrafică concomitentă în zona corespunzătoare la extremități, după aplicarea cutanată sau intramusculară a unor substanțe marcate radioactiv (^{24}Na, ^{131}I), se obțin indicații cu privire la volumul curentului sanguin la locul măsurat. Pentru o modificare acută a irigației sanguine, metoda aceasta este totuși relativ lentă (vezi detalii la bibliografie: 8, 32, 44, 60, 71, 95). *Widmer* și *Staub* au adus o ameliorare decisivă, folosind *proba „build-up"*, cu perfuzie de ^{24}Na în venele brațului, metodă care permite aprecierea irigației cutanate la picior și la degetele picioarelor (92 *b*).

Toate aceste investigații pentru determinarea irigației sanguine cutanate și musculare a extremităților oferă numai valori *relative.*

Valori absolute pentru irigația sanguină generală a extremităților pot fi obținute prin *pletismografia prin ocluzia venelor*, care este folosită de aceea în scopul etalonării investigațiilor semicantitative menționate anterior. Tehnica măsurării a fost recent simplificată, așa încît poate să fie inclusă în diagnosticul clinic de rutină.

La început, în pletismografia prin ocluzia venelor, se introducea un deget al mîinii sau al piciorului, mîna sau piciorul, ori chiar antebrațul, respectiv gamba, într-un recipient închis, plin cu lichid, la o temperatură constantă. Dacă se întrerupe fluxul venos printr-o creștere de presiune circulară, pulsatilă, sub valorile arteriale, proximal de camera de măsurat, atunci creșterea în primele secunde a volumului în pletismometru reprezintă un echivalent al afluxului arterial. În acest procedeu aderența absolută a pletismometrului pe piele creează dificultăți, iar timpul necesar explorării este considerabil.

Procedeul nou (4 *a*, *b*) se bazează pe faptul că o pletismogramă poate fi efectuată și cu manșetele umplute cu aer.

Măsurarea irigației sanguine se efectuează cu ajutorul metodei pletismografiei prin ocluzie venoasă, aplicîndu-se ca pletismometru o manșetă largă de 5 cm, care este conectată la un manometru diferențial electric sensibil și în care se pompează aer pînă la o presiune de 10—20 mm Hg. O creștere a volumului determină o creștere a presiunii în manșeta de măsurat și în electromanometrul conectat, care transformă această creștere de presiune într-o tensiune electrică proporțională, pe care o înregistrează un înscriitor direct. Cu ajutorul unui dispozitiv de etalonare, modificarea de volum a segmentului de extremitate încercuit poate fi determinată în ml. În mod practic, se efectuează două măsurători diferite: întîi se înregistrează irigația sanguină în repaus, apoi se măsoară irigația sanguină a extremității după o ischemie de 3 minute. Metoda relativ simplă prezintă, în plus, avantajul că permite un control continuu în cazul unui succes terapeutic. În principiu, cu ajutorul acestui procedeu se determină irigația sanguină generală (cutanată și musculară). Dacă hemodinamica centrală (presiunea sanguină, frecvența pulsului) rămîne constantă, relațiile date de creșterile de volum în vasodilatația cutanată maximă prin excitație termică sînt preferate celor pe care le dă creșterea intensității fluxului în musculatură.

Diferitele metode amintite de măsurare a irigației sanguine bazate pe pierderea de căldură, pe capacitatea de conducere termică sau pe pletismografia prin ocluzie venoasă (făcînd abstracție de ultimul procedeu descris anterior) sînt mai puțin adecvate pentru diagnosticul clinic de rutină, pentru că necesită o cheltuială mai mare de timp și de aparatură (8). Ele dau, totuși, rezultate prețioase în mîini experimentate (44). *Golenhofen* și *Hildebrandt* (32) demonstrează astfel, spre pildă, ritmicitatea spontană în vasomotricitatea irigației sanguine cutanate și musculare. De asemenea, și acțiunea farmacologică a unor substanțe asupra arterelor poate fi măsurată pe această cale. Utilizarea acestor procedee presupune însă cunoștințe metodologice temeinice și simț critic.

Diagnosticul radiologic al arterelor

Cînd există supoziţia clinică a unor modificări morfologice ale arterelor, imaginea radiologică semnalează adesea calcifieri ale vaselor. Depunerile calcare în aorta abdominală pot fi puse în evidenţă cel mai bine prin incidenţa laterală a razelor (radiografie laterală a coloanei vertebrale lombare), iar cele din bifurcaţia aortei şi din arterele iliace, prin radiografii de bazin. Calcifierile din arterele extremităţilor pot fi localizate prin radiografii în două planuri. Punerea în evidenţă a calcifierilor vasculare în aorta abdominală şi în arterele extremităţilor, datorită suflurilor vasculare, duce cel mai adesea la supoziţia unor modificări mari ale intimei, adesea stenoze arteriale ; depozitele calcaroase mari, „în benzi“, calcifierile din peretele aortei toracice pot să fie diagnosticate auscultatoriu numai în anumite condiţii, datorită frecvenţei modificărilor accidentale sau cardiovasculare de altă origine. O scleroză a aortei ascendente şi descendente, chiar fără calcifieri decelabile, poate fi cu certitudine identificată de un ochi experimentat cu ajutorul radioscopiei toracelui, care permite să se vadă o pulsaţie rigidă, care ridică arcul aortic (50), care poate fi pusă în evidenţă şi prin electrokimografie (23). Mai trebuie reamintit că procesul arteriosclerotic are adesea o localizare disociată ; decelarea calcifierilor vasculare nu dă nici o indicaţie cu privire la funcţia arterelor într-un alt teritoriu arterial.

Este limpede că *evidenţierea arterelor cu ajutorul substanţelor de contrast* reprezintă metoda cea mai sigură de confirmare sau de excludere a leziunilor organice vasculare, în sensul unei afecţiuni obliterante.

În funcţie de necesitate, există diferite procedee tehnice de introducere a substanţei de contrast : în principiu, aceasta poate fi introdusă prin puncţie percutanată sau printr-un cateter arterial. Cu tehnica descrisă de *Seldinger* (87) se poate introduce, percutanat, cateterul pentru substanţa de contrast *(Ödmann)* în artera femurală sau brahială şi dirija împotriva curentului sanguin în aortă sau în ramurile acesteia. În practica de rutină, substanţa de contrast se injectează direct în artera femurală în regiunea inghinală, iar în anumite împrejurări, în artera axilară sau brahială, ca şi în aorta abdominală pe cale lombară.

Un dezavantaj al puncţiei Seldinger constă în faptul că, uneori chiar în cazul unei tehnici corecte, se produce un hematom considerabil şi consecutiv (uneori şi fără producerea hematomului), mai ales la artera brahială, apar spasme arteriale durabile, cu sindrom trecător de obliterare arterială. Uneori, nu reuşeşte manopera de introducere a cateterului din artera femurală proximal spre aortă. În cazul cînd vasele sînt stenozate sau foarte sinuoase. În asemenea cazuri, dacă medicul nu se decide pentru aortografia înaltă prin cateterism al arterei brahiale, este preferabil să se efectueze puncţia aortică directă în regiunea lombară (27, 85). Din punct de vedere tehnic, în mîini experimentate aceasta este mai simplă decît metoda Seldinger. Un dezavantaj îl constituie faptul că ramurile aortei din vecinătatea locului de puncţie, în special artere renale, nu reţin întotdeauna cantităţi simetric egale de substanţă de contrast. Sub rezerva folosirii unei tehnici corespunzătoare (5, 40, 41, 80, 89), metoda puncţionării arterelor mari ale extremităţilor nu creează dificultăţi deosebite.

Substanțele moderne de contrast triiodate, aparținînd diferitelor firme sînt toate cam de aceeași valoare. Pentru injectarea arterelor trunchiului se utilizează concentrații mari (76—80%), iar pentru arterele periferice sînt în general suficiente concentrații medii.

Prin angiografia în serie se pot obține informații precise cu privire la detaliile anatomice ale arterelor, iar uneori, pînă la un anumit grad, și în legătură cu circulația colaterală, fapt foarte important pentru prognostic și pentru indicația terapeutică (tratament conservator sau chirurgical).

Utilizarea substanțelor de contrast nu este indicată în toate cazurile de tulburări funcționale sau organice ale irigației sanguine, deoarece nu reprezintă o metodă inofensivă. Avînd în vedere că există și contraindicații, folosirea acestei metode ar trebui să ocupe ultimul loc în planul diagnostic (89). Ea poate totuși să furnizeze informații hotărîtoare. Contraindicațiile pentru folosirea substanțelor de contrast sînt următoarele : hipersensibilitatea pacientului față de aceste substanțe, insuficiența gravă cardiacă, renală și hepatică, ca și prezența de sîngerări sau hemoragii. Efectuarea unei angiografii este justificată atunci cînd probleme importante de diagnostic și de terapeutică nu au putut fi rezolvate cu ajutorul altor metode (40, 31 *a*). Aceasta se întîmplă adesea în ocluziile arteriale acute, apoi în cazurile cînd se intenționează să se efectueze o intervenție de chirurgie plastică pe artere, în sindroamele ocluzive ale bazinului sau ale centurii scapulare, eventual chiar și în obliterările înalte ale arterei femurale, în sfîrșit în obliterările carotidei, precum și atunci cînd se presupune o stenoză a arterei renale, cu hipertensiune arterială. O operație vasculară (recanalizarea arterei printr-o plastie care ocolește obstacolul) va fi firește cu atît mai încununată de succes, cu cît procesul degenerativ vascular de la locul ocluziei este mai limitat (72 *a*). Angiografia mai este indicată și cînd există bănuiala unei fistule arteriovenoase sau a unui anevrism arterial. Aortografia poate să fie necesară pentru diagnostic și în urologie sau cînd se presupune existența unei tumori în torace sau în abdomen.

Hasse (40) accentuează, în mod just, faptul că trebuie să fie luate toate precauțiile, în ceea ce privește aparatura și persoanele care efectuează explorările, pentru ca să fie asigurate atît securitatea bolnavilor, cît și obținerea unor cît mai bogate rezultate. Adesea, este mai corect ca bolnavul să fie trimis pentru explorări la specialistul corespunzător.

Sinoptica metodelor

Nici una din metodele de investigație amintite, considerată izolat, nu permite să se facă aprecieri asupra funcției arterelor. În practica de rutină, în clinică, o anamneză precisă, cu întrebări țintite și cunoașterea datelor clinice, obținute prin proba de poziție și proba de efort, pot să indice, în aproape toate cazurile, dacă este vorba de o tulburare funcțională a irigației sanguine arteriale a extremităților. De asemenea, poate fi apreciat și gradul de compensare a unei arteriopatii obliterante, precum și localizarea acesteia. Oscilografia sau reografia furnizează date obiective suplimentare. Pentru aprecierea stării funcționale a marilor artere ale trunchiului, ca și, în mod special, a arterelor membrelor inferioare, este deosebit de prețioasă înscrierea pulsului arterial. Tulburările funcționale, în sensul angioneuropatiilor sau ca vasomotricitate hiperactivă de însoțire în angioorganopatii, pot fi obiectivate cel mai bine prin excitarea termică și prin termometria cutanată utilizînd metoda de încălzire indirectă. În schimb, procedeele semicantitative și cantitative de măsurare a irigației sanguine în extremități necesită instalații speciale și experiență în acest domeniu. Din această cauză, aceste metode nu sînt adecvate pentru explorările de rutină, cu atît mai mult, cu cît aparatura este costisitoare, consumul de timp de măsurare este mare, iar procedeul este complicat și ușor dereglabil. Aceste inconveniente grevează în mai mică măsură metoda de punere în evidență a arterelor prin utilizarea substanțelor de contrast, care are indicații și contraindicații proprii speciale (6 *a*, 31 *a*, 72 *a*).

Venele

Fiziologie și fiziopatologie

Venele dispun de o importantă funcție de reglare pentru circulația generală; ca parte componentă esențială a sistemului de presiune joasă, rolul lor constă în menținerea unei rezerve intratoracice adecvate de sînge (vezi p. 359 și următoarele). Spre deosebire de artere, ale căror modificări de calibru determină variații de rezistență, venele sînt mai apte să provoace modificări importante de capacitate. În repaus, din volumul total al sîngelui 10—15% se află în artere, 1/3—1/4 se află în vasele intratoracice (28), deci aproximativ 60% se află în venele extratoracice. În primul rînd, venele mari sînt în general parțial colabate. Numai cînd sînt pline cu sînge secțiunea lor este rotundă, ceea ce diminuă rezistența și crește volumul curentului sanguin. Cu toate că forța musculaturii pereților venelor este redusă, sînt posibile modificări importante de tonus (11, 14, 29, 84).

În special *tonusul vasomotor*, controlat de simpatic, este important pentru repartiția sîngelui și astfel pentru reglarea circulației. În schimbările de poziție, la început se pot depozita în părțile declive ale corpului pînă la 600 ml sînge, deoarece crește capacitatea venelor, care se umplu mai mult cu sînge, printr-o distensie a lor consecutivă creșterii presiunii hidrostatice. Presiunea hidrostatică nu solicită totuși, cu aceeași intensitate, toate segmentele unui sistem venos intact, deoarece valvulele venoase intercalate feresc de hiperdistensie peretele venos în segmentele izolate. Venele suferă o comprimare mecanică în timpul travaliului muscular, fluxul sanguin crește, dirijat de valvulele venoase („pompa musculară“). Dacă prin impulsuri simpatice survine o creștere de tonus, deci o diminuare a capacității, atunci volumul curentului sanguin poate, de asemenea, să crească (29).

Motricitatea venelor, care este deosebit de sensibilă la cei mai variați stimuli, posedă o activitate spontană periodică, care este oarecum sincronă cu respirația, apoi prezintă contracții venoase spontane de frecvență joasă induse central (34, 35). Influența firgului, ca și, de exemplu, inspirația profundă, proba Valsalva, schimbarea poziției, stimulii optici și acustici, durerea și factorii emoționali (în anumite împrejurări, chiar anunțarea unui examen clinic) provoacă apariția unei contracții. În schimb, se produce vasodilatație sub acțiunea, între altele, a căldurii și a diferitelor substanțe farmacologice. Reacția nu este limitată la locul asupra căruia acționează stimulul. Pe lîngă mijlocirea nervoasă reflexă pe calea presoreceptorilor, asupra tonusului venelor se mai exercită și influențe neuroumorale. Trebuie să se admită așadar o dependență de starea tonusului vegetativ (11, 12, 13).

Modificările stării de umplere a venelor, adică ale tonusului și presiunii acestora, influențează și patul capilar situat înaintea lor și astfel și interstițiul extracelular și sistemul limfatic.

Aceste date fiziologice de bază sînt foarte importante, întîi pentru efectele patologice ale repartiției sîngelui (șoc, colaps, vezi p. 362) și apoi pentru geneza edemelor. Diminuarea tonusului venos (acțiunea căldurii !) și creșterea presiunii hidrostatice (poziția șezîndă, poziția în picioare) sînt suficiente, spre pildă, pentru a determina formarea edemelor la membrele inferioare, mai ales cînd, concomitent, se adaugă și o stare de deficit vegetativ corespunzător.

Următoarea împărțire a *afecțiunilor venoase* s-a dovedit valoroasă pentru fiziopatologia clinică (54, 71, 84) :

Varicele reprezintă o creștere a capacității unor părți izolate ale sistemului venos, în condițiile unei incapacități de închidere a valvulelor venoase. Ele pot să se constituie primitiv, constituțional, pe terenul unei insuficiențe a țesutului conjunctiv sau *secundar,* consecutiv unei stînjeniri a fluxului venos (tromboză, compresiune venoasă), și determină dilatarea și accentuarea sinuozităților venelor, însoțite adesea de degenerarea și reducerea musculaturii pereților venelor.

Inflamațiile peretelui venos sînt adesea provocate de acțiunea locală a unor noxe (infecții, traumatisme) ; totuși, pot fi consecința unor infecții generale. Trebuie amintită și participarea venoasă în angeite.

Trombozele iau naștere printr-o modificare a coagulabilității locale, consecutivă leziunilor intimei (tromboflebite), prin modificările stării fizico-chimice a sîngelui, diminuarea vitezei curentului sanguin (flebotromboze benigne), aproape totdeauna fiind vorba de o acțiune concomitentă a mai multi factori. Adesea, se constată la un bolnav o cuplare etiologică a flebopatiilor, în sensul că viciul constituțional al varicozei primitive cu stază reprezintă unul din factorii constituirii trombozei, iar *sindromul posttrombotic,* cu stînjenirea fluxului de întoarcere a sîngelui venos, determină apariția varicelor secundare, formînd astfel un cerc vicios.

Prin *angiolopatii venoase* se înțelege dilatarea micilor vene cutanate, care, prin stază în plexul subpapilar, determină acrocianoza și afecțiuni livedoide.

Potrivit acestei împărțiri, o afecțiune venoasă se caracterizează fie printr-o dilatare, fie printr-o îngustare a căii curentului sanguin venos. Ambele situații au drept urmare o încetinire a curentului sanguin, ceea ce determină deci stază venoasă fie în teritoriul interesat, fie în colateralele care sînt bogat dispuse în partea venoasă a circulației. Aceasta determină în teritoriul capilar o utilizare crescută a sîngelui, al cărui conținut în hemoglobină redusă crește : rezultă, astfel, cianoză. Sînt rare tulburările nutritive tisulare bazate numai pe stază venoasă ; tulburările trofice survin în afecțiunile venoase mai ales cînd există și o participare arteriolară sau arterială. Acestea apar mai cu seamă în cazurile în care, din cauza unei staze considerabile, s-au produs refluxuri sanguine parțiale în venele, în ale căror teritorii exista deja o stază venoasă. În angiolopatiile venoase ia naștere, adesea, o angioneuropatie concomitentă în sectorul arterial.

Diagnostic

Aprecieri pe baza anamnezei și a datelor clinice

Simptomul principal al bolilor venelor este staza venoasă. Deoarece, în general, această stază diminuă prin contracțiile musculare („pompa musculară“), bolnavii semnalează dureri în repaus, în clinostatism și, în special, în poziția declivă a extremităților bolnave. În timp ce tulburările de irigație arterială la membrele inferioare provoacă dureri în mers, care retrocedează cînd bolnavul se oprește, tulburările refluxului venos provoacă, în general, dureri în stațiunea în picioare, care se ameliorează în mers. Durerea de stază prin stînjenirea afluxului venos are, adesea, și subiectiv acest caracter ; pacientul se plînge că „are pielea prea strîmtă“. Durerile nocturne în molet, care dispar în poziție ridicată sau la mișcări musculare energice, sînt tipice și cunoscute. Durerile consecutive unei irigații sanguine arteriale insuficiente se accentuează în urma acestor mișcări. În numeroase cazuri de varice, anamneza, inclusiv antecedentele familiale, precizează dacă este vorba de varice primare sau secundare.

Examenul clinic permite recunoașterea datelor obiective, sub formă de cianoză și de stază venoasă, atunci cînd există o piedică în calea fluxului sanguin. Temperatura cutanată este crescută atunci cînd există procese inflamatorii. Flebita superficială, care în opoziție cu tromboza profundă provoacă rar embolii, abia poate fi recunoscută prin inspecție și palpare minuțioase. Infiltrațiile dureroase și durerea la presiune pe traiectul venelor mari, în musculatura moletului și în talpa piciorului pot să conducă la diagnosticul de flebită profundă. Flebotrombozele sau compresiunile exogene ale venelor bazinului, ale venei axilare sau ale trunchiurilor venoase principale determină apariția unui edem păstos, cu cianoză în teritoriul interesat și, în același timp, se constată adesea o circulație colaterală venoasă cutanată. Direcția curentului sanguin este indicată de direcția după care venele se umplu din nou cu sînge, după ce au fost golite prin compresiune proximală sau distală.

Presupunerea existenței unei staze venoase pretinde, totdeauna, un examen clinic efectuat și sub influența presiunii hidrostatice, deci pentru varice la membrele inferioare examenul trebuie făcut și în ortostatism. Interesează, în mod special, localizarea varicelor dilatate mai ales în ortostatism, funcția valvulelor venoase în căile profunde și superficiale ale fluxului venos, precum și suficiența venelor perforante, care stabilesc legătura dintre venele cutanate și venele profunde de însoțire.

Răspunsul la aceste întrebări îl furnizează testele funcționale descrise în continuare.

Teste funcționale

Proba Trendelenburg

Această probă este indicată mai ales în varicoza coapsei, deoarece explorează, în primul rînd, funcția venei safene mari, venei safene mici și venelor perforante ale coapsei.

În clinostatism, venele dilatate ale membrului inferior se golesc prin ridicarea acestuia. Se comprimă apoi manual, sau mai bine cu o bandă, vena safenă mare sub vărsarea ei în vena femurală în regiunea inghinală și apoi pacientul este ridicat în picioare.

a) Dacă varicele se umplu încet sau nu se umplu de loc în primele 30 de secunde după ridicarea pacientului în picioare și dacă, dimpotrivă, după suprimarea stazei (partea a 2-a a probei) se umplu repede, în cîteva secunde, din direcția proximală, atunci este vorba de o insuficiență valvulară a venei safene, venele perforante fiind suficiente.

b) Umplerea relativ rapidă din direcția distală poate să aibă loc în cazul unor vene perforante insuficiente sau în caz de anastomoze, cu insuficiența venei safene mici.

c) Umplerea rapidă a varicelor, după suprimarea compresiunii, atît din direcția distală, cît și din cea proximală, este provocată de insuficiența venei safene mari, precum și a legăturilor acesteia cu sistemul venos profund.

d) Umplerea foarte înceată, a dilatațiilor venoase într-un interval mai mare de 35—60 de secunde, cu sau fără compresiunea venei safene, pledează pentru valvule venoase intacte ale vaselor amintite, într-o ectazie venoasă simplă.

Pornind de la datele din literatură, *Wollheim* și *Zissler* (95) au propus diferite notații pentru fiecare dintre cele 4 rezultate posibile : ∅ sau „normal" pentru cazul *d* ; „negativ", ϕ sau „slab-pozitiv" (+) pentru cazul *b* ; „pozitiv simplu" + pentru cazul *a* ; „dublu-pozitiv" ++ pentru cazul *c*.

Noi considerăm că aprecierea descriptivă are mai mult sens.

Proba Perthes

Această probă servește la explorarea funcției venelor profunde și a suficienței venelor perforante. Pacientul se află în picioare și i se aplică un garou proximal de varicele pline cu sînge, pe coapsă sau pe gambă, fiind apoi pus să umble energic. Sînt posibile următoarele rezultate :

Golirea completă a varicelor de stază în cursul travaliului muscular denotă o suficiență a venelor perforante și un flux venos intact ; staza este determinată de o insuficiență a valvulelor venei safene.

Golirea incompletă se întîlnește în insuficiența valvulară moderată a venelor de legătură.

Umplerea nemodificată a varicelor are loc în insuficiența accentuată a venelor perforante și cînd este stînjenit fluxul sanguin în venele profunde.

Accentuarea stazei cu fenomene supărătoare subiective, pînă la dureri intense, traduce un sindrom posttrombotic al venelor profunde, în caz de reflux în venele perforante.

Ochsner și Mahorner (66) au propus schimbarea locului de producere a stazei proximal și distal de coapsă, precum și la gambă, pentru a putea localiza, cu mai multă precizie, insuficiența valvulară a venelor de legătură.

Testul Pratt (69)

Această explorare permite, de asemenea, o localizare a venelor de legătură insuficiente. Testul presupune o drenare netulburată a venelor profunde.

Pacientul este culcat și își ridică membrul inferior în sus ; i se aplică apoi o bandă compresivă pe coapsă, pentru suprimarea fluxului venos de-a lungul venei safene mari. Apoi se leagă membrul inferior la extremitatea distală cu un bandaj elastic, care se îndepărtează după ce pacientul s-a ridicat în picioare și a apărut staza în vena safenă mare. Locul unde se produce umplerea bruscă a varicelor în timpul dezlegării bandajului elastic indică locul venei de legătură insuficiente. Imediat se aplică din nou un garou în partea distală, ceea ce permite identificarea și marcarea insuficiențelor multiple ale venelor perforante, după suprimarea compresiunii.

Metoda percuției după Schwartz și Hackenbruch

Acest test simplu este indicat mai ales cînd există varice superficiale abia vizibile : pacientul se află în picioare ; se exercită o percuție puternică asupra varicelor ; perceperea undei de șoc pe traiectul venei safene mari sau sub regiunea inghinală traduce existența unei insuficiențe valvulare a acestei vene.

Testul funcțional în ortostatism

Explorarea funcției circulatorii în ortostatism poate, de asemenea (vezi p. 381), să dea indicații cu privire la tulburările funcției venelor în membrele inferioare, cînd, de exemplu, într-o hipotensiune ortostatică pronunțată, presiunea sanguină și pulsul se normalizează prin legarea strînsă a membrelor inferioare cu ajutorul unor benzi elastice.

Măsurarea presiunii venoase

Într-o circulație normală, de la periferie spre vene ia naștere un gradient de presiune ; astfel în capilare presiunea interioară este de aproximativ 20 mm Hg, ajungînd la zero mm Hg, în atriul drept. Peste acest gradient se suprapun central variațiile presiunii intratoracice din cursul respirației, așa-numita „presiune negativă Donders“, care exercită o aspirație asupra venelor toracice în inspirație. Modificările de hemodinamică în circulația generală duc, în general, la modificări simultane de presiune venoasă în toate regiunile corpului. În schimb, survin creșteri locale de presiune venoasă, în cazul cînd există obstacole în calea fluxului sanguin venos.

Nivelul atriului drept este în general punctul de reper pentru măsurarea presiunii venoase.

În mod convențional, de la *Moritz* și *v. Tabora* (64) măsurarea presiunii venoase se face în *clinostatism* pe o orizantală care unește un punct situat la 5 cm sub groapa suprasternală cu joncțiunea sternului cu coasta a 4-a. Cînd diametrul toracelui depășește 24 cm se folosește diferențiat și jumătatea profunzimii toracice (43, 78) sau un plan situat la 10 cm deasupra suprafeței de decubit. Alți autori scad 43% din diametrul profund al toracelui de la peretele anterior al toracelui (57). Adesea, venele periferice ale brațului se umplu mai bine în *decubit lateral,* cînd coloana de sînge apasă din plin asupra punctului de măsurat. După *Gauer* și *Sieker* (30), planul zero trebuie considerat în acest caz la nivelul coastei a 4-a, trecînd prin mijlocul diametrului transversal al toracelui. În *poziția ridicată a corpului,* orizontală situată la 4 cm sub joncțiunea stern-coasta a 4-a joacă rolul de plan de reper (21).

Presiunea venoasă poate fi evaluată mai îndeaproape prin inspecție clinică. Nu poate exista o stază venoasă peste 15 cm H_2O în teritoriul venei cave superioare, ținînd seama de distanța înălțimii, dacă venele gîtului se colabează în poziția șezîndă sau în picioare. Prin ridicarea lentă a brațului care atîrnă în abducție cu mîna în pronație, diferența de nivel dintre atriul drept și mînă dă o indicație — în clipa colabării venelor — pentru presiunea venoasă existentă acolo.

Metoda sîngerîndă de măsurare a presiunii venoase, după *Moritz* și *v. Tabora,* dă valori exacte ; ea se bazează pe principiul enunțat și poate fi executată oricînd la patul bolnavului cu ajutorul unui tub din plastic steril, armat cu un ac.

De obicei, se alege o venă din plica cotului. În caz de elongație a arcului aortic, vena subclaviară stîngă poate să fie blocată ; din această cauză, *Zeh* și

Manz (96) recomandă ca măsurătoarea de rutină să fie efectuată la brațul drept. După puncționare se lasă să pătrundă soluția fiziologică sterilă din tubul umplut în prealabil. Valoarea nivelului de lichid deasupra atriului drept indică direct, în centimetri, presiunea venoasă. Atenție la o abducție exagerată a brațului la circa 40 de grade, pentru a evita turtirea venei axilare. Comunicarea liberă cu presiunea venoasă centrală se traduce prin scăderea nivelului lichidului în inspirația profundă și creșterea acestuia în timpul probei Valsalva.

Pentru a evita inexactitățile de metodă ale măsurării presiunii venoase a brațului, *Haan* (37e) a imaginat un procedeu nou, care permite sesizarea fără greș a presiunii venoase centrale și care se execută prin puncționarea venei anonime, cu înregistrarea presiunii venoase centrale.

În fiecare caz trebuie efectuată și proba comprimării ficatului, după *Wollheim*: o presiune puternică asupra ficatului provoacă o creștere a presiunii venoase la antebraț, în prezența unei insuficiențe cardiace hipervolemice.

Moritz și *v. Tabora* au găsit 1—9 cm H_2O, ca valori normale ale presiunii venoase a brațului în decubit dorsal. *Winsor* și *Burch* au găsit 5—15 cm H_2O, *Friedberg* a găsit cel mai frecvent valori de 4—8 cm H_2O. Diferențele se explică, în parte, prin poziția diferită a punctului de reper (57, 95). După *Gauer* și *Sieker* limita superioară a valorii normale este de 13 cm H_2O.

Măsurarea presiunii venoase pe cale sîngerîndă se poate face, în principiu, în orice venă accesibilă puncționării, astfel încît în stazele venoase se poate măsura cu exactitate presiunea locală. În stațiunea în picioare, presiunea hidrostatică se răsfrînge însă asupra vaselor periferice, în părțile declive ale corpului. În arterele și venele feței dorsale a piciorului, presiunea crește în ortostatism, în funcție de înălțimea corpului, cu circa 90 mm Hg, raportîndu-se totuși la punctul de măsurat! (Presiunea rămîne nemodificată față de punctul zero de la nivelul atriului.) Instituirea travaliului muscular la membrul inferior scade presiunea venoasă locală la picior, atunci cînd valvulele venoase sînt suficiente. Presiunea arterială locală rămîne neinfluențată.

Măsurarea la picior a *presiunii venoase în stațiunea în picioare și în mers* constituie o altă explorare funcțională a sistemului venos. Poate fi efectuată destul de complet și relativ simplu, după puncționarea unei vene de pe fața dorsală a piciorului sau de la gambă cu un cateter lung ascendent (cateter din PVC), potrivit descrierii anterioare. Utilizarea unui dispozitiv de măsurare a presiunii cu amplificator și înregistrare continuă completează documentarea explorării (fig. 85).

Explorarea tonusului venos

Motricitatea venelor nu poate fi măsurată direct.

Extensibilitatea venelor se determină prin stabilirea diagramelor de volum—presiune în *steady state*. Modificările contractilității trebuie să se manifeste fie pletismografic în teritoriul vascular irigat, sub forma unei modificări de volum, fie sub forma unei modificări de

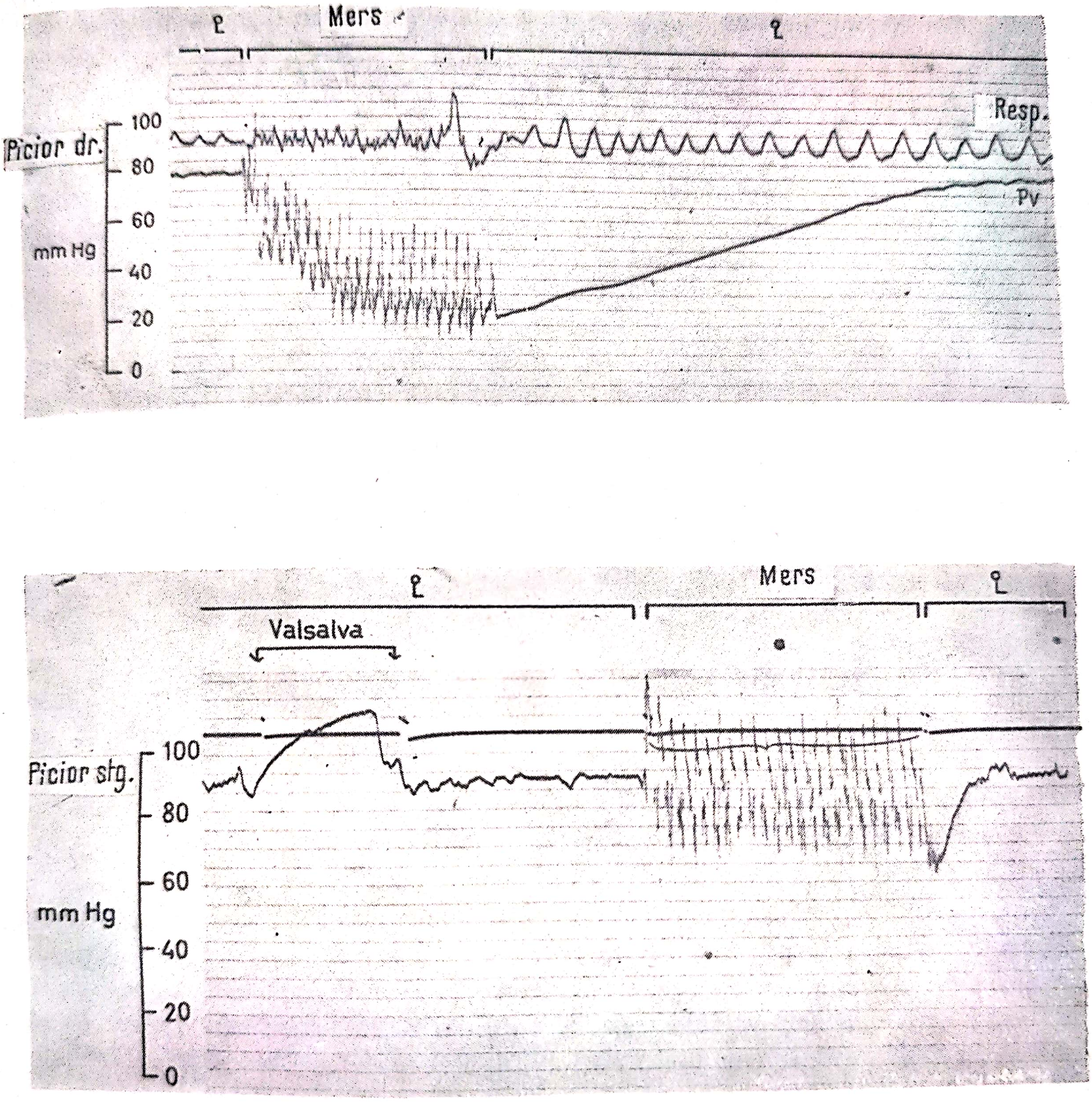


Fig. 85. — Presiunea venoasă a piciorului în stațiunea în picioare pe loc și în mers. *Sus* — în tulburarea moderată a funcției venoase ; *jos* — în tulburarea accentuată a funcției venoase (absența acțiunii „pompei musculare").

presiune într-un segment izolat de vene cutanate, respectiv în teritoriul vascular izolat din punct de vedere hemomecanic de restul circulației. În timp ce obținerea unei diagrame de volum-presiune a venelor cutanate necesită o cheltuială considerabilă (79) și astfel metoda nu poate fi folosită în scop clinic, contractilitatea venelor poate fi explorată cu o tehnică mai simplă, periferic, la extremități. Astfel, dacă se izolează teritoriul vascular al mîinii sau al piciorului de restul circulației, prin pomparea sacadată a aerului într-o manșetă aplicată strîns pe articulația pumnului sau pe gleznă, la presiuni suprasistolice de 300 mm Hg, timp de 4—5 minute, constricțiile acute ale vaselor cu capacitatea păstrată ale mîinii și piciorului se exprimă sub forma unor ascensiuni izometrice ale presiunii venoase (80). *Witzleb, Freund* și *Schlepper* (94), folosind tehnica similară, au aplicat manșetele pe braț și, cu ajutorul acestei metode, pe care au denumit-o „tonografie ocluzivă“, au cuprins și părți din irigația sanguină musculară ; rezultatele sînt comparabile, deoarece impulsurile vasomotorii influențează, în primul rînd, vasele cutanate.

Aparatura necesară pentru această explorare cuprinde un aparat de măsurat presiunea cu deplasare mică de volum (de exemplu Statham P 23 Db, cu amplificator de presiune), precum și un aparat de înregistrare cu mai multe canale, cu viteză mică a hîrtiei de înregistrare, apoi un dispozitiv de termostază a încăperii (27—29°).

Cu ajutorul acestor metode, se pot explora reacțiile venomotorii spontane-ritmice sau reacțiile induse prin stimuli constrictori (de exemplu, inspirație profundă ; influența consensuală a frigului, proba Valsalva, efort ortostatic la masa Kipp).

În repaus, presiunea venoasă scade în teritoriul izolat în interval de cîteva minute după întreruperea circulației, care se face prin trecerea lichidului în interstițiu și prin distensia plastică terminală a pereților vaselor, în momentul în care este egalată presiunea din arterele izolate. Rata de scădere a presiunii este mai mare la picior decît la mînă, valoarea ei depinzînd de presiunea la ieșirea din vene. Variațiile spontane ale motricității venoase se suprapun scăderii, cu amplitudini de 1—4 mm Hg la picior și cu frecvența de 6—16 pe minut, mai ales cînd temperatura cutanată este scăzută. La cîteva secunde după un stimul, începe creșterea reactivă de presiune, care atinge diferența maximă de presiune de 5—10 mm, după 15—35 de secunde. În general, creșterea reactivă de presiune este mai pronunțată la mînă decît la picior, cu excepția efortului ortostatic, care reprezintă o probă funcțională adecvată pentru tonusul venos al extremității inferioare.

Pacienții cu varice primare prezintă în mod evident un grad mai mic de reacții presoare comparativ cu indivizii normali ; cele mai slabe reacții la stimuli le manifestă bolnavii cu hipotensiune ortostatică severă. Cînd simptomatologia este accentuată, se constată dispariția completă a contractilității venelor cutanate (77). După simpatectomie, reacțiile în teritoriul atins sînt suprimate (78). *Delius* și colab. au semnalat, prin „tonografia ocluzivă“, și existența influențelor psihice asupra tonusului venelor (11—14).

Flebografia

Evidențierea venelor prin folosirea substanțelor de contrast dă, în primul rînd, indicații asupra permeabilității și traiectului venelor superficiale și profunde, asupra anatomiei valvulelor venoase, precum și, cînd este cazul, asupra existenței unei circulații colaterale. Se pot obține și indicații funcționale, și anume cînd substanța de contrast injectată într-un caz de varicoză sau într-o îngustare a căilor circulatorii proximale, persistă mai multă vreme la periferie și, în anumite condiții se scurge în direcția centrală prin ridicarea extremităților. În ceea ce privește indicațiile acestei metode de explorare, sînt valabile aceleași principii ca pentru arteriografie. Bineînțeles, hotărîrea de a efectua o flebografie trebuie cîntărită deosebit de atent, deoarece substanța viscoasă de contrast poate să lezeze, suplimentar, intima venelor bolnave (31 *a*, 40).

Importanța testelor funcționale pentru tratament

Înainte de a lua vreo măsură terapeutică directă asupra sistemului venos, trebuie să se exploreze suficiența valvulelor la fiecare cale venoasă în parte. Metodele existente în acest scop sînt testele clinice *Trendelenburg, Perthes, Pratt* și *Schwartz,* care furnizează date obiective prin măsurarea presiunii venoase în stațiunea în picioare și în mers. În cazul cînd venele perforante sînt insuficiente, legarea venelor superficiale dilatate nu are nici un sens, deoarece pot să survină recidive. Ea este contraindicată, cînd venele profunde sînt obliterate prin tromboză. Același lucru este valabil și pentru procedeele chirurgicale de extirpare a varicelor, unde este deosebit de importantă localizarea venelor de legătură insuficiente. Constatarea dispariției contractilității venelor în tendința la colaps ortostatic grav obligă medicul să indice singurul tratament care ar putea să asigure succesul, și anume recomandarea benzilor compresive, respectiv a ciorapilor elastici compresivi.

Vasele limfatice

Fiziologie și fiziopatologie

Schimbul de oxigen în teritoriul capilarelor are loc printr-o continuă filtrare și retroresorbție a plasmei în interstițiul pericapilar. Deoarece predomină filtrarea, în interstițiu se află în exces lichidul filtrat.

Este vorba de cantități considerabile : 50—100% din totalul proteinelor plasmatice circulante, mai ales al globulinelor, părăsește zilnic circulația sanguină, fără posibilitate de retroabsorbție prin capilare. Vasele limfatice, care încep orb în interstiții sub formă de capilare limfatice, au rolul de a transporta îndărăt aceste proteine plasmatice, care difuzează permanent din sistemul vascular sanguin. Numai lichidul care se află în aceste vase poartă denumirea de limfă. Cantitatea de limfă măsoară 2 l/zi și depinde de presiunea capilară, de presiunea coloidosmotică, de diferența presiunii osmotice dintre țesuturi și capilare, de calibrul și permeabilitatea capilarelor și, în sfîrșit, de presiunea tisulară și de starea fizico-chimică a interstițiului (19, 76, 81).

Mișcarea centripetă a limfei se datorește contracțiilor active ritmice segmentare ale vaselor limfatice mijlocii și mari, care sînt prevăzute cu musculatură ; numeroase valvule care în parte conțin, de asemenea, fibre musculare dirijează curentul de limfă și, asemenea venelor, fac să fie eficiente contracțiile musculare voluntare din vecinătate, precum și pulsațiile arterei. Modificările presiunii intratoracice din cursul respirației au, de asemenea, o acțiune favorizantă asupra curentului limfatic.

După *Földi* (19), presiunea din interstițiu este mai mare decît în capilarele limfatice, ceea ce determină o aspirație a limfei. Gradientul de presiune crește în prezența unui edem, deoarece pereții capilarelor limfatice sînt ancorați în vecinătate cu ajutorul unor fibrile conjunctive și se destind. Ca urmare, poate să aibă loc, indirect, asupra mișcării limfei (95) o acțiune concomitentă a presiunii de filtrare. În sistemul vascular limfatic intact (presiune laterală), presiunea este, după *Papp* (67), de 7—0 cm H_2O în regiunea trunchiului, cu un gradient net spre așa-numitul unghi venos. *Irisawa* și *Rushmer* (46) au determinat presiunea din vasele limfatice la extremitățile inferioare, găsind valori de 2,5—12 cm H_2O. Circulația limfei este determinată de gradientul normal de presiune care există între vasele limfatice și marile vene intratoracice. Creșterea presiunii venoase, ca și apariția unui edem hipooncotic diminuă curentul limfatic.

În fiziologia vaselor limfatice există numeroase probleme nerezolvate încă.

Așa, de exemplu, după *Schneider* (81), contracțiile ritmice ale vaselor limfatice se desfășoară autonom, independent de sistemul nervos, fiind declanșate de creșterea presiunii interioare ; pe de altă parte, *Rusznák* și colab. (76) au descris limfoangiospasme simpaticotone și accentuarea curentului limfatic după administrarea substanțelor simpaticolitice, după injectarea intravenoasă de acetilcolină, precum și după blocada simpaticului. Nici capacitatea sistemului vascular limfatic nu este cunoscută : *Schwiegk* și *Riecker* (86) o consideră ca fiind de 1—2 l la om, iar *Ivanov* (47) este de părerea că volumul ei este mai mare decît capacitatea căilor sanguine.

Modificările fiziopatologice ale vaselor limfatice duc toate la stază, cu creșterea proteinelor în țesuturi (19).

Rusznyák (75) împarte aceste modificări în :

— insuficienţe *akinetice* ale sistemului vascular limfatic, în cazul dispariţiei motilităţii musculare voluntare (paralizii) ;

— insuficienţe *hemodinamice*, ca urmare a suprimării fluxului din canalul toracic, cînd presiunea venoasă centrală este crescută ;

— insuficienţe *valvulare*, prin incapacitatea de închidere a valvulelor limfatice ;

— insuficienţe *mecanice*, în ocluzia organică sau spastică a vaselor limfatice ;

— insuficienţe *dinamice*, cînd, din cauza presiunii oncotice scăzute, sau, de exemplu, a unor inflamaţii seroase, creşterea ratei de filtrare depăşeşte punctul critic.

Insuficienţele valvulare şi mecanice se datoresc înseşi afecţiunilor vaselor limfatice.

După *Kaindl* (59) [vezi şi *Wollheim* (95)], în aceste cazuri poate să fie vorba de o limfangiopatie congenitală ereditară (*Nonne, Milroy*) sau de aşa-numitele limfangiopatii primare esenţiale, consecutive hipo- sau aplaziilor, varicelor sau ectaziilor vaselor limfatice. Din grupul limfangiopatiilor secundare, fac parte sechelele altor boli, în special ale inflamaţiilor, traumatismelor sau postiradiere.

Simptomatologie

Simptomatologia edemelor limfatice este relativ uniformă. Limfa bogată în proteine se coagulează *in vitro* în 20—30 de minute şi induce o fibrozare şi o sclerozare a ţesuturilor (19). Din această cauză, edemul limfatic de orice natură este dur, abia depresibil şi palid. Subiectiv, bolnavii au o senzaţie de tensiune şi greutate. Datele anamnestice şi examenul clinic pot, în orice caz, să constituie puncte de reper, permiţînd, cu oarecare probabilitate, încadrarea nosologică a afecţiunii într-una din schemele de clasificare a insuficienţei vaselor limfatice sau a limfangiopatiilor.

Pînă în prezent, nu se cunosc încă probe funcţionale valoroase, care să fie recomandate în clinică.

În ultima vreme, au fost abandonate explorările utilizate ca probe funcţionale, şi anume viteza de răspîndire a adrenalinei în vasele limfatice ale pielii, după injectarea intradermică ori timpul de resorbţie a papulei. Nici utilizarea substanţelor colorante nu este concludentă, deoarece substanţele injectate, care în parte circulă prin spaţiul interstiţial, sînt resorbite şi de capilarele sanguine. Acelaşi lucru şi în cazul proteinelor : *Földi* (20) arată că, în special în condiţii patologice, „impermeabilitatea ţintită" pentru proteine a capilarelor sanguine poate să dispară, ceea ce interzice tragerea unor concluzii privind viteza curentului limfatic pe baza vitezei de resorbţie a serumalbuminei marcate, injectată subcutan. În opoziţie cu aceasta sînt rezultatele bune obţinute de *Beninson* şi colab. (5 *a*), prin injectare de ^{22}Na la pacienţi cu edem limfatic congenital.

Resorbţia grăsimilor din intestin se face exclusiv prin vasele chilifere. Cercetarea vitezei de resorbţie intestinală cu trioleină cu iod marcat, dă indicaţii cu privire la curentul limfatic.

Földi are dreptate cînd afirmă că o explorare ireproşabilă a curentului limfatic nu este posibilă decît prin introducerea unei canule în canalul toracic sau prin prepararea „deschisă" a unui vas limfatic de la picior, cu injectarea ulterioară a unui coloid radioactiv şi determinarea momentului apariţiei acestuia în regiunea inghinală, respectiv în canalul toracic.

Diagnosticul anatomic prin limfoangiografie, în care substanţa de contrast se injectează, după preparare, direct în vasele limfatice, a avut pînă în prezent o importanţă clinică în afecţiunile ganglionilor limfatici şi ale vaselor limfatice (51, 52, 58 *a*, 74 *a*).

Bibliografie

1. *Amann, G.:* Methodisches zur Gefässoszillographie. Medizinische (1956), 416.
2. *Aschoff, J.:* Hauttemperatur und Hautdurchblutung im Dienste der Temperaturregulation. Klin. Wschr. 36 (1958), 193.
3. *Aschoff, J.:* Die Extremitäten als Effektoren der physikalischen Temperaturregulation. Wien. med. Wschr. 108 (1958), 404.
4. *Aschoff, J., R. Wever:* Durchblutungsmessung an der menschlichen Extremität. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 23 (1957), 375.

4. a. *Barbey K, B. Barbey, K. I. Loose, I. Terjung:* Plethysmographische Untersuchungen bei arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 1556.

4. b. *Barbey, K., B. Barbey:* Ein neuer Plethysmograph zur Messung der Extremitätendurchblutung. Z. Kreisl.-Forsch. 52 (1963), 1129.

5. *Baitsch, R.:* Über den Wert der Serienarteriographie zur Früherkennung und für die Prognose arterieller Durchblutungsstörungen. Internist 2 (1961), 695.

5 a. *Beninson, J., H. S. Jakobson, W. R. Eyler, L. A. Du Sault:* Preliminary report on genetic lymphoedema as studied by venography, lymphangiography and radioactiv tracers, Na^{22} and Risa. În: Fortschritte der Angiologie, sub red. Ratschow, M., A. Halpern, D. Haan, Steinkopff, Darmstadt 1963.

6. *Berger, H. D., K. Neikes, E. Schug:* Physikalische Messverfahren bei peripheren Durchblutungsstörungen. Internist 2 (1961), 167.

6. a. *Bernsmeier, A., U. Gottstein:* Periphere arterielle Gefässstenosen und-verschlüsse. Internist 6 (1965), 207.

7. *Bock, H. E., P. Gruner, G. Seybold:* Die praktisch-klinische Bedeutung von Oszillographie und Combitonographie, besonders bei Endocarditis lenta. Z. ges. inn. Med. 6 (1951), 30.
8. *Bock, K. D.:* Die Verfahren zur Beurteilung der Extremitätendurchblutung des Menschen. În: Probleme der Haut- und Muskeldurchblutung, hsg. von Delius, L., E. Witzleb, Springer, Berlin 1964.
9. *Büchsel, H., B. Schmidt:* Untersuchungen über die Lagerungsprobe in der Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen. Z. Kreisl.-Forsch. 40 (1951), 100.
10. *Buerger, L.:* The circulatory disturbances of the extremities. Saunders, Philadelphia 1924.
11. *Delius, L.:* Die funktionellen peripheren Gefässtörungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67 (1961), 269; Internist 2 (1961), 676.

Căile circulaţiei terminale

de H. HARDERS, H. BARTELHEIMER, Hamburg şi H. KÜCHMEISTER

Prin noţiunea de „căi ale circulaţiei terminale“ se înţelege partea sistemului vascular, care, sub forma unor ramificaţii foarte fine, invizibile macroscopic, asigură schimbul de substanţe între sînge şi ţesuturi, ca o punte de legătură între circulaţie şi metabolism. Din punctele de vedere clinic şi fiziopatologic, această noţiune nu cuprinde numai sistemul capilar propriu-zis, ci împreună cu arteriolele aferente şi venulele eferente, reprezintă o unitate funcţională. Sistemul vaselor limfatice din domeniul microscopic, cu diametrul de sub cca. 50 μ, este de asemenea o parte componentă a acestui sistem de transport şi schimb foarte fin divizat (cale circulatorie terminală, sistem microvascular, microcirculaţie).

Modelul general de construcţie a căilor circulatorii terminale şi funcţiile speciale ale capilarelor în organe

În funcţie de metodele de explorare utilizate (secţiune histologică, reconstrucţie în serie, preparat injectat, microangiografie, observaţie directă microscopică *in vivo*) şi mai ales de organul şi teritoriul vascular examinate la fiecare caz în parte, se constată diferite modele de construcţie a căilor circulaţiei terminale, care în esenţă se împart, după *Illig*, în patru tipuri (39, 65, 67, 144) :

1) modul „clasic“ de ramificaţie ;
2) „tipul punte“ ;
3) principiul reţelei ;
4) diferite forme de scurtcircuite arteriovenoase.

În modul „clasic“ de ramificaţie (fig. 86 *a*), arteriolele şi venulele sînt unite printr-o reţea de capilare, care pornesc din ramurile acestora şi se anastomozează între ele. În aşa-numitul „tip punte“ (fig. 86 *b*), legătura dintre arteriole şi venule se face prin aşa-numitele punţi arteriovenoase, din care pornesc capilarele veritabile, astfel încît, printr-un joc funcţional alternativ, se poate realiza fie o circulaţie prin scurtcircuit sau circulaţie de repaus, fie o circulaţie prin capilare, respectiv circulaţie nutritivă. Principiul reţelei (fig. 86 *c*) constă în aceea că arterele cele mai fine şi venele cele mai fine formează legături reticulare sau inele care de asemenea sînt unite între ele prin scurtcircuite arteriovenoase, precum şi printr-un sistem vascular asemănător „tipului punte“ şi, în sfîrşit, prin reţele clasice de capilare. Între arterele și venele mici există o serie de diferite legături transversale, cu o pronunțată ramificație de legături cu organele, apoi de scurtcircuite și anastomoze arteriovenoase veritabile, a căror importanță funcțională pare destul de echivocă, în funcție de structura anatomică, de activitatea funcțională și de localizarea de organ.

Toate modelele de structură a căilor circulației terminale, care au fost amintite, sînt combinate variat, în funcție de particularitățile legate de organe (fig. 86 *d*). În seroase, se constată adesea modul clasic de ramificație, în mezenter — „tipul punte", iar în musculatura scheletului și în conjunctivă (fig. 86 *e*) — tipul reticular. Nici unul dintre aceste modele de construcție nu reprezintă tipul fundamental absolut al organizării sistemului microvascular ; particularitățile organospecifice constituie mai degrabă expresia morfologică a activității funcționale. Organizația anatomică a căii circulatorii terminale asigură, global, o adaptare la funcțiile organelor și sarcinile generale de reglare prin jocul alternativ al circulației de scurtcircuit și al celei nutritive, în condițiile unui curent continuu de la sistemul arterial la cel venos.

Din punctul de vedere funcțional, calea circulatorie terminală este caracterizată prin repetate umpleri și goliri (vasomotilitate). La reglarea circulației locale a căii circulatorii terminale, iau parte influențe nervoase, care se împletesc în combinații multiple, ca și influențe ale metabolismului tisular local, principii umorale constrictoare și dilatatoare ori mecanisme de autoreglare, ca de exemplu în creier (24, 27, 28, 67 ; 150 ; 151, 152).

Iată o schemă, alcătuită de *Illig*, pe baza observațiilor făcute pe viu în experiențe pe animale, care cuprinde mecanismele *tulburărilor locale ale circulației* (66, 67, 69, 71).

Forme motorii

Ischemie de origine arteriospastică și anemie
Hiperemie prin pareză arterială
Tulburări funcționale (îndoielnice) ale sfincterelor capilarelor
Încetiniri ale curentului circulator prin spasme venoase sau oprirea circulației
Hiperemie capilară venoasă

Forme nemotorii

Diapedeză leucocitară
Diapedeză eritrocitară
Hemoconcentrație prin deperdiție de plasmă
Prestază și stază
Formare de trombi în vene

Tulburări sanguinogene

Formare de conglomerate eritrocitare
Tulburări de permeabilitate prin conglomerarea sau rigiditatea leucocitelor
Conglomerarea trombocitelor, fenomene de coagulare

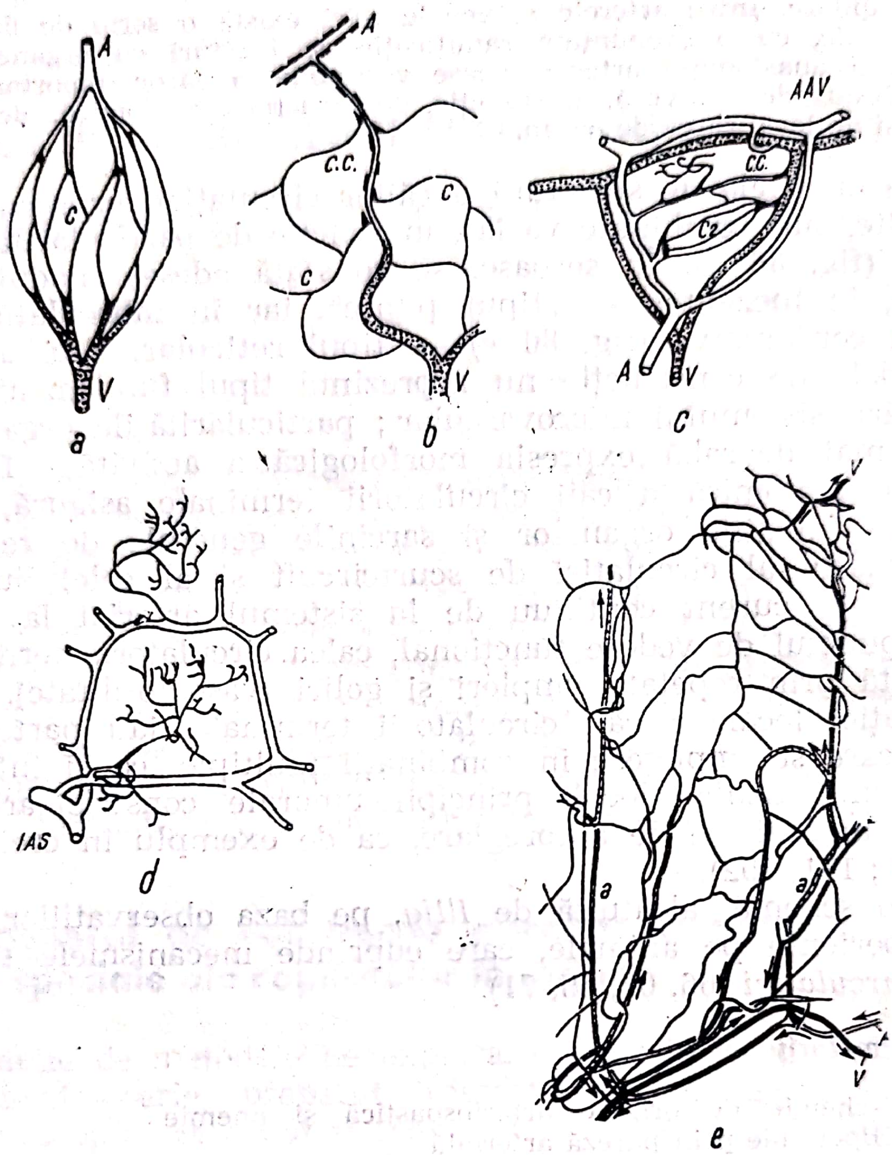


Fig. 86. — Structura unei unități circulatorii terminale : a — schema clasică : artera *(A)* și vena *(V)* se ramifică dicotomic. Între ramurile foarte fine ale acestora există rețeaua capilară *(C)*, mai mult sau mai puțin anastomozată (după *Illig) ; b — tipul punte :* arterele și venele sînt unite printr-un vas în formă de punte, prevăzut cu musculatură (canal central = CC), din care se desprind lateral capilarele (după *Illig) ; c — principiul rețelei :* inelul arterial și inelul venos sînt unite : *1* — printr-o anastomoză arteriovenoasă scurtă *(AAV)* ; 2 — printr-un vas asemănător cu un canal central *(CC)*, cu capilare care se ramifică lateral *(C_1)* ; *3* — printr-o rețea clasică de capilare *(C_2)*. Diferitele principii de structură sînt asociate în această schemă (după *Illig) ; d — combinarea principiului rețelei cu principiul arterelor terminale.* Inel arterial subcutanat *(IAS)*, din care se desprind două artere terminale de forma unor candelabre (preparat de *Petersen*, după *Illig) ; e — fragment din calea circulatorie terminală a conjunctivei oculare.* Model vascular „fără plan". Rețea intensă, circulație în parte pendulantă și schimbarea direcției de circulație (după *Grafflin* și *Corddry)*.

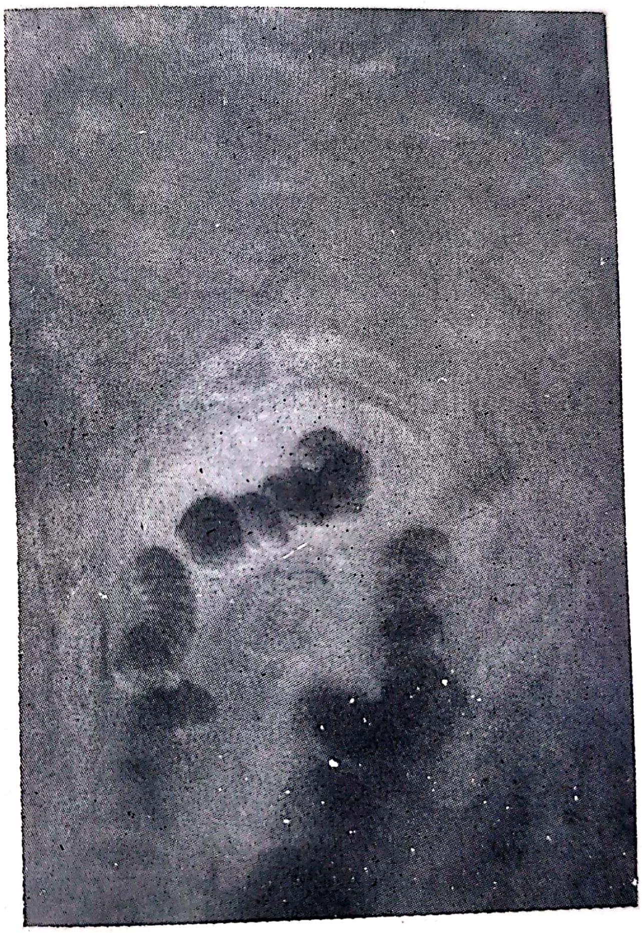


Fig. 87. — ***Circulaţie oprită, perete vascular, hematii şi trombocit.*** (Din a 3-a Conferinţă asupra microcirculaţiei, Ierusalim, 1964, Bibl. anat. vol. 7, p. 194—199. Karger, Basel New York, 1965). După *Schumann* şi *Freitag*.

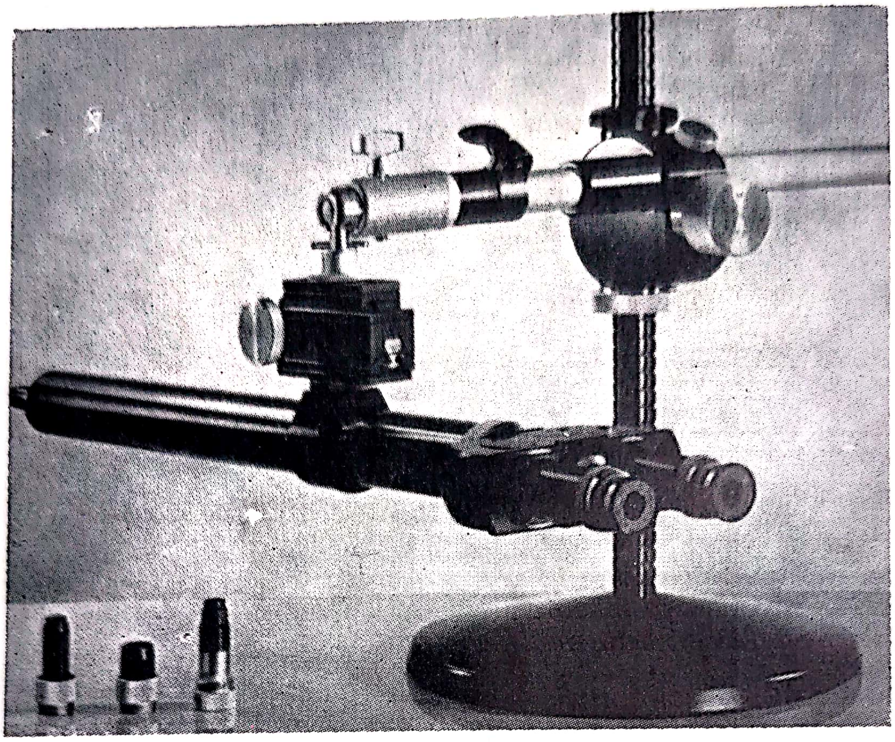


Fig. 88. — Microscop operator (firma E. Leitz, Wetzlar) *pentru examinarea suprafețelor organelor interne.* Aparatul poate fi sterilizat și poate fi folosit pentru un volum mare de lucru *(Grehn).*

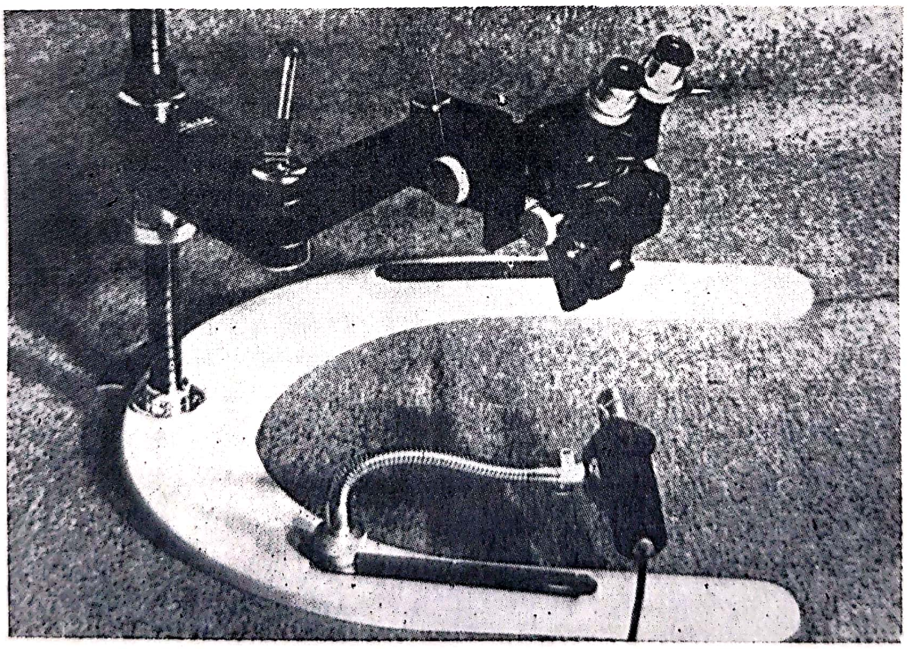


Fig. 89. — Stativ în formă de potcoavă pentru examinarea microscopică, la patul bolnavului, a vaselor conjunctivei (firma „E. Leitz", Wetzlar). *Stereomicroscop cu instalație de luminare.*

Fără îndoială că astfel de situații, pe care *Illig* le-a realizat experimental pe animal, survin și în condiții clinice dar niciodată izolat, ci, de cele mai multe ori, sub forma unor anumite constelații tipice de reacție și fără ca să fie posibilă, în majoritatea cazurilor, o subordonare directă unor anumite stări clinice.

Realizările diagnostice ale biomicroscopiei clinice în arterioscleroză, diabet, policitemie, boala Osler

Aspecte funcționale patologice

Numărul mare de investigații efectuate asupra capilarelor limbului unghiei, de la *Otfried Müller* încoace, nu au dus, din punct de vedere clinic-diagnostic și fiziopatologic, decît la puține rezultate concludente. Perfecționarea acestor metode de cercetare, mai ales de către *Ehring* și colab., a dus la punerea în evidență a hematiilor izolate, ca și a trombocitelor, în curentul sanguin al anselor capilare (fig. 87). În acelaș timp însă, s-a putut vedea că numai puține stări patologice sînt însoțite de modificări vasculare caracteristice și aproape nici una de modificări specifice decelabile microscopic *in vivo*. Cel mult ar fi de semnalat: așa-zisele capilare uriașe din dermatomiozită, capilarele arborizate din dermatomiozită și din alte afecțiuni reumatismale, ansele grosolane, oarecum dilatate, cu circulație lentă și moniliformă, din acrocianoză și modificările capilarelor din stenoza istmului și din hipertensiune.

Metoda microscopiei capilare a limbului unghiei este folosită mai mult pentru probleme fundamentale și teoretice, decît pentru un diagnostic clinic imediat (31, 67, 77, 84, 121).

TABELUL II

Examenul circulației terminale în clinică

Ochi: retină, conjunctivă, iris
Limbă
Mucoasa buzelor și a cavității bucale [31,35]
Piele (iluminare, abraziune, flictene de cantaridă)
Limbul unghiei

Metode endoscopice

Esofag
Stomac și intestin
Vezica urinară
Trahee etc. [128]

Metode operatorii

Mucoasa nazală, experimental pe animale [112]
Fistulă gastrică
Suprafața organelor interne (fig. 88)
Suprafața creierului (vasele din *pia mater*)
Patul unghiei
Metode fotoelectrice pentru uz clinic (țesut conjunctiv)

Metode

Microscopie monoculară/binoculară (lumină directă).

Metodă clinică fotoelectrică (transiluminare, capacitate mare de a percepe izolat repere foarte apropiate).

Cinematografie optică sau electronooptică.

La patul bonavului: stative mobile, stativ „în potcoavă" (fig. 89), microscop de buzunar.

Sistem optic special în legătură cu endoscoape, optică fibrilară, canule pentru puncție.

Metoda examenului microscopic al vaselor conjunctivei oculare oferă perspective mai mari pentru uzul clinic. La acest nivel, este accesibil un teritoriu vascular întins, cu arteriole, capilare și venule în corelațiile lor funcționale, fără anestezie sau operație, într-un țesut transparent și care permite examinări la măriri relativ mari (pînă la 150 ×), timp mai îndelungat și în condiții fiziologice (40, 41, 49, 55 ; 57 ; 67).

S-a sperat că metoda va permite concluzii diagnostice, eventual chiar aprecieri, asupra evoluției și date asupra comportării funcționale, mai cu seamă în afecțiunile vasculare degenerative generalizate. S-a putut constata totuși că modificările vasculare caracteristice, considerate patologice — ca angularități, tortuozități, formări de saci și anevrisme —, survin în arterioscleroză, hipertensiune și diabet, cu sau fără microangiopatie, în același mod, chiar dacă în procente diferite (46, 50, 56, 60 ; 61 ; 63 a). Nici examenul *in vivo* al conjunctivei nu permite concluzii diagnostice valabile pentru fiecare caz în parte, chiar dacă într-un număr mare de examinări modificările patologice izolate se grupează pe un diagnostic cunoscut, ca de exemplu fenomenul angularității la capilare izolate în arterioscleroză (fig. 90 și 91). Este interesant că, și în microangiopatia diabetică generalizată cu retinopatie anevrismală capilară în conjunctive, nu survin cu o frecvență mai semnificativă decît la diabetici fără sindrom tardiv (50, 56, 60, 61, 63 *a*).

Introducerea rezultatelor obiective de măsurare s-a impus, pentru că a permis acestei metode de investigație să depășească domeniul unei observații orientate predominant subiectiv. În primul rînd, trebuie amintită măsurarea calibrului vaselor cu ajutorul micrometrului ocular (vezi prospectul firmei „Leitz"), care se face fie în cursul examinării, fie cu ocazia interpretării microfotografiilor. Serii mai mari de cercetări personale au arătat — de acord cu alte date din literatură — că raportul dintre diametrul arterei și al venei corespunzătoare în conjunctivă este în mod normal de 1 : 2, pînă la 1 : 3. În bolile vasculare degenerative, prin îngustarea arterelor și dilatarea venelor, valoarea acestui raport se deplasează în zona patologică pînă la 1 : 6 (46, 60, 61) (fig. 92). S-a arătat că la diabetici, cu sau fără microangiopatie, predomină raporturile a/v diminuate patologic, comparativ cu arteriocleroticii de aceeași vîrstă sau cu persoane normale, și că survin și valori patologice în număr mai mare. Dar nici acest mod de cercetare nu garantează diagnosticul microangiopatiei diabetice. Modificările rezultă numai din compararea statistică a unor grupe mai mari de subiecte cercetate (50, 56).

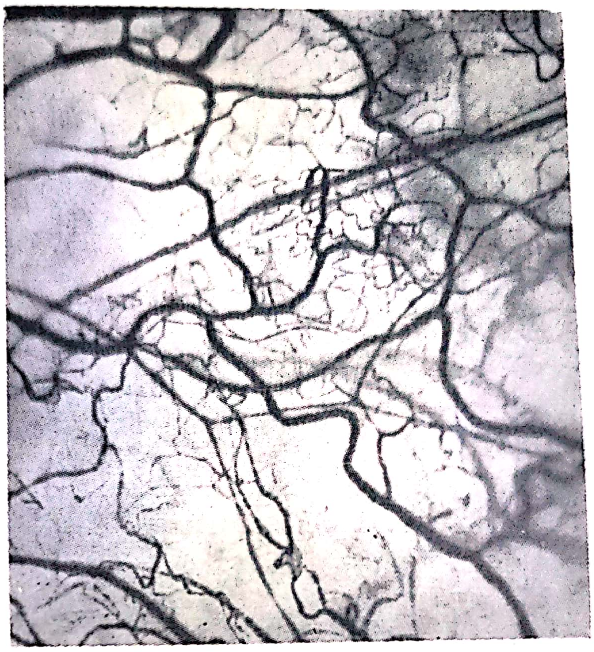


Fig. 90. — Angularităţi evidente ale reţelei capilare din conjunctivă oculară într-un caz de arterioscleroză certă din punct de vedere clinic.

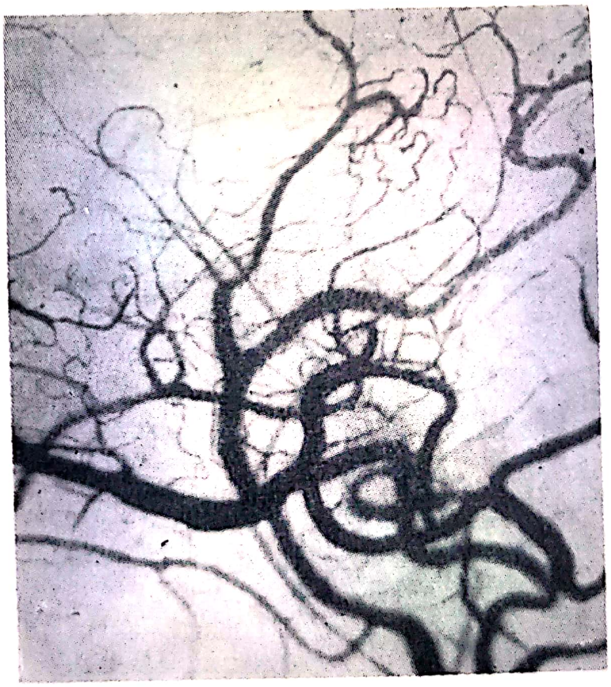


Fig. 91. — Vasele conjunctivei oculare în arterioscleroză. Angularităţi arteriolocapilare evidente, reducerea bruscă a calibrului la vene. (Extrase din Conferinţa europeană de microcirculaţie, Hamburg, 1960, Bibl. anat. vol. I, p. 346—948, Karger, Basel New York, 1961).

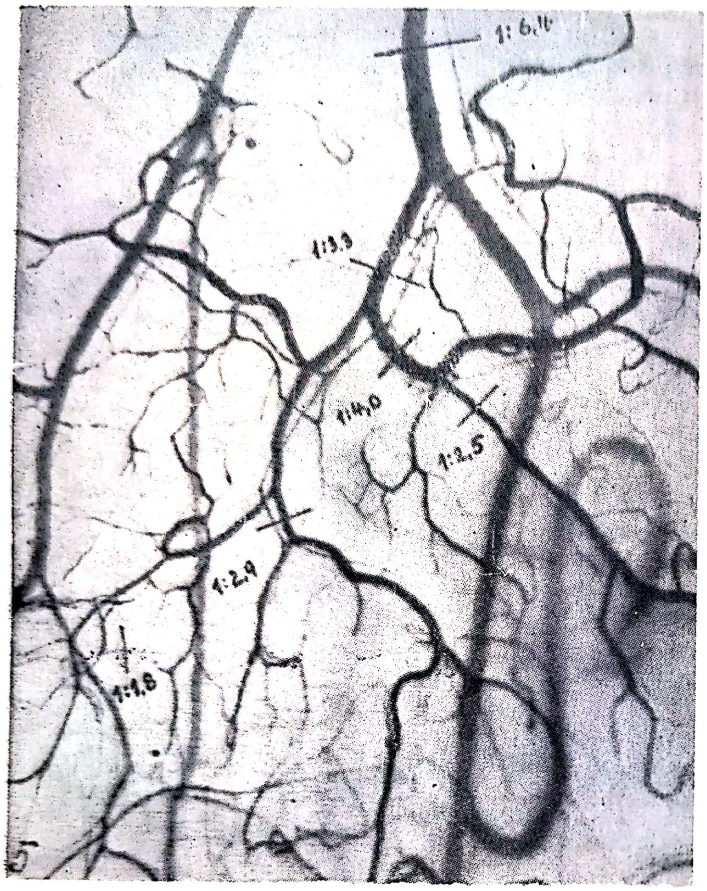


Fig. 92. — Relații A/V stabilite micrometric în diferite segmente ale arborelui vascular din conjunctiva oculară.

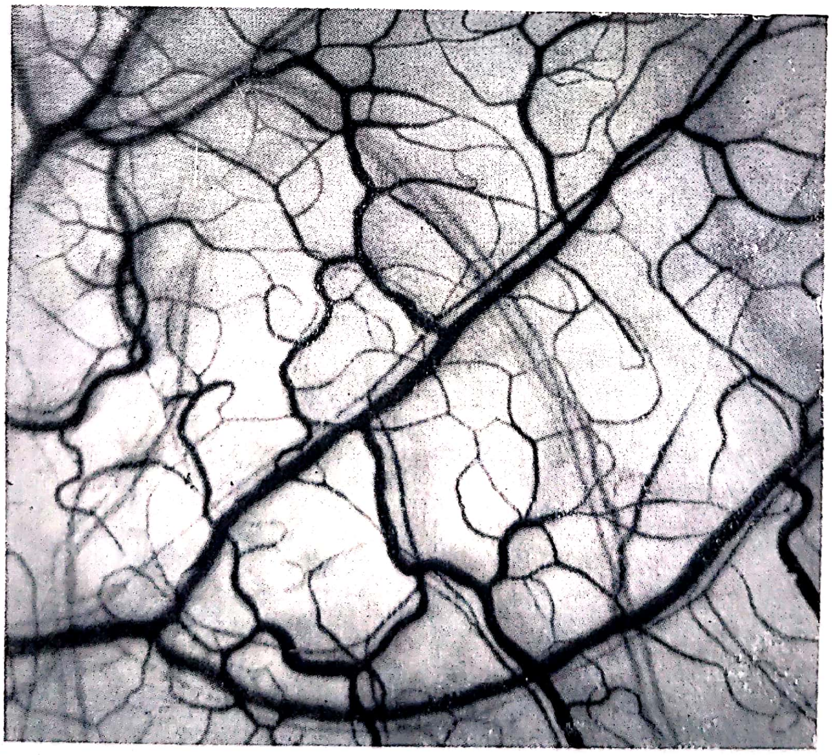


Fig. 93. — Vasele sanguine ale conjunctivei oculare într-un caz de ***poliglobulie simptomatică accentuată.*** Diminuarea pînă la 1 : 12 a raportului A/V. Pronunțate oscilații de calibru. Coloană sanguină bogată în contraste.

In acelaşi timp, prin examinarea diabeticilor cu sau fără devieri metabolice acidozice, a reieşit un aspect mai mult fiziopatologic.

După cum a arătat *Ditzel*, în afară de oscilaţiile diurne ale calibrului vaselor, în legătură cu utilizarea insulinei, mai au loc dilatări extreme de vene în acidoză şi îngustări de vene şi artere în şocul hipoglicemic (29 *a*). Avem de-a face în aceste cazuri cu expresia microscopică a unei reacţii vasculare întinse, care poate fi identificată şi macroscopic, sub forma unui eritem sau a unei palori a obrajilor. În prezent, nu se poate spune care este contribuţia măsurării calibrului vaselor la elucidarea problemelor speciale de fiziopatologie în devierile de la metabolismul normal.

În *polycythemia vera* şi în poliglobuliile simptomatice modificările patologice ale raportului a/v ajung pînă la valori de 1 : 12 şi sînt atît de evidente, încît chiar dacă nu se pune diagnosticul, acesta poate fi presupus pe baza aspectului microscopic *in vivo* (fig. 93). Afară de aceasta, prin creşterea valorilor hemoglobinei şi a hematocritului, există o coloană de sînge foarte bogată în contraste, pe baza căreia un examinator experimentat poate să aprecieze valorile de hemoglobină cu o eroare de aproximativ 15% (55, 57, 61).

Cercetări proprii au arătat, de repetate ori, revenirea la normal a distensiei venelor, după un tratament cu radiofosfor sau cu sîngerări, încununat de succes. Aici există posibilitatea de a sesiza, prin măsurări, relaţii fiziopatologice veritabile, fapt cu atît mai preţios, cu cît tulburările microcirculaţiei în policitemii şi în poliglobulii par să fie în raport direct cu anumite manifestări clinice ale rinichilor, mucoasei gastrice şi ale vaselor periferice.

TABELUL LIII

Microcirculaţia în policitemie

Volum sanguin crescut = dilataţia venelor;
raport a/v scăzut;
formare de dilataţii sacciforme
Hematocrit crescut
„Viscozitate" crescută } = circulaţie încetinită
Creşterea hemoglobinei = coloană sanguină închisă la culoare
V.S.H. scăzută sau negativă = lipsa aglutinării eritrocitelor

Pereţii vaselor conjunctivei oculare nu sînt vizibili, cu excepţia cazurilor de arterioscleroză accentuată sau, de exemplu, în sindromul Grönblad-Strandberg, unde apar ca umbre opace de însoţire. Aşadar, numai după introducerea metodelor de colorare vitală şi prin creşterea rezolvării optice a acestui procedeu de iluminare a luat naştere perspectiva de a pune în evidenţă, direct, modificările degenerative sau inflamatorii ale pereţilor vaselor.

Microscopia vitală a mucoasei linguale (fig. 94, 95 şi 96) permite în afară de aprecierea sistemului vascular — şi afirmaţii cu privire la diverse procese atrofice sau hipertrofice ale mucoasei. În urma examinărilor mucoasei linguale, efectuate de către *Franke* și *Götze*, reiese chiar și o anumită corelație, statistic sesizabilă, între procesele atrofice ale papilelor fungiforme — care interesează atît interstițiul și mucoasa, cît și sistemul vascular — și microangiopatia diabetică (37 *a*, 52, 53, 55).

Potrivit cercetărilor proprii, aspectul mucoasei limbii și al buzelor constituie singurul criteriu pe care se poate pune un diagnostic clinic, cu ajutorul microscopiei intravitale, în boala Osler. Anomalia congenitală a structurii vaselor se manifestă aici sub forma unor spații sanguine tipice, dispuse radiar, puternic dilatate, cu structură asemănătoare unor stele sau flori, care iau naștere prin transformarea capilarelor papilelor în căi arteriovenoase dilatate, în formă de măciucă (fig. 97). Din punctul de vedere funcțional, aici ies în relief o presiune capilară crescută, uneori o pulsație, precum și — la examene repetate — o transformare dinamică constantă, prin trombozarea, obliterarea și neoformarea segmentelor vasculare dilatate (58).

Prin microscopie vasculară se pot pune în evidență pe piele, în unele afecțiuni dermatologice, aspecte vasculare patologice caracteristice (fig. 98), precum și localizări ale unor hemoragii spontane (fig. 99). Progresiunea extravazatelor indică episoadele hemoragice (fig. 100) (25, 26, 29, 31 ; 32, 33, 68, 70 ; 121 ; 146, 147, 148, 149).

Microscopia intravitală a conjunctivei, a mucoasei limbii și a buzelor, ca și a epidermei, prezintă, în principiu, aceleași rezerve cu privire la interpretarea diagnostică și fiziopatologică ca și microscopia limbului unghiei.

Punerea în evidență și importanța clinică a conglomerării eritrocitelor in vivo și in vitro

Una din cele mai impresionante manifestări în teritoriul căilor circulatorii terminale este conglomerarea intravasculară a eritrocitelor, așa-numitul fenomen *„blood-sludge"*. Se pot observa mase eritrocitare mai mult sau mai puțin mari și rigide, ca și cum ar fi aglutinate, separate de zone clare de plasmă, circulînd prin artere cu o viteză diminuată. Aceste conglomerate se deformează cînd pătrund în traiectul capilarelor și se sfărîmă în parte, pentru ca, ajunse în venule și în vene, să se contopească din nou în mase mai mari, care determină la acest nivel tulburări circulatorii.

S-au purtat numeroase discuții asupra cauzei și urmărilor fiziopatologice ale acestui fenomen. În rezumat, se poate spune, din punct de vedere clinic, că apariția acestui fenomen de conglomerare a eritrocitelor merge paralel, în majoritatea cazurilor, cu o accelerare a vitezei lor de sedimentare ; V.S.H. poate chiar să fie dedusă cu oarecare precizie, de către un cercetător cu rutină, din gradul de agregare conglomerare a eritrocitelor în vasele conjunctivei (fig. 101). De asemenea, cu excepția unor cazuri speciale rare, se poate afirma că nu este vorba de o aglutinare adevărată și nici de un proces de coagulare. Cel mai adesea, se pare că acest fenomen, reversibil și nespecific, este mai degrabă declanșat de

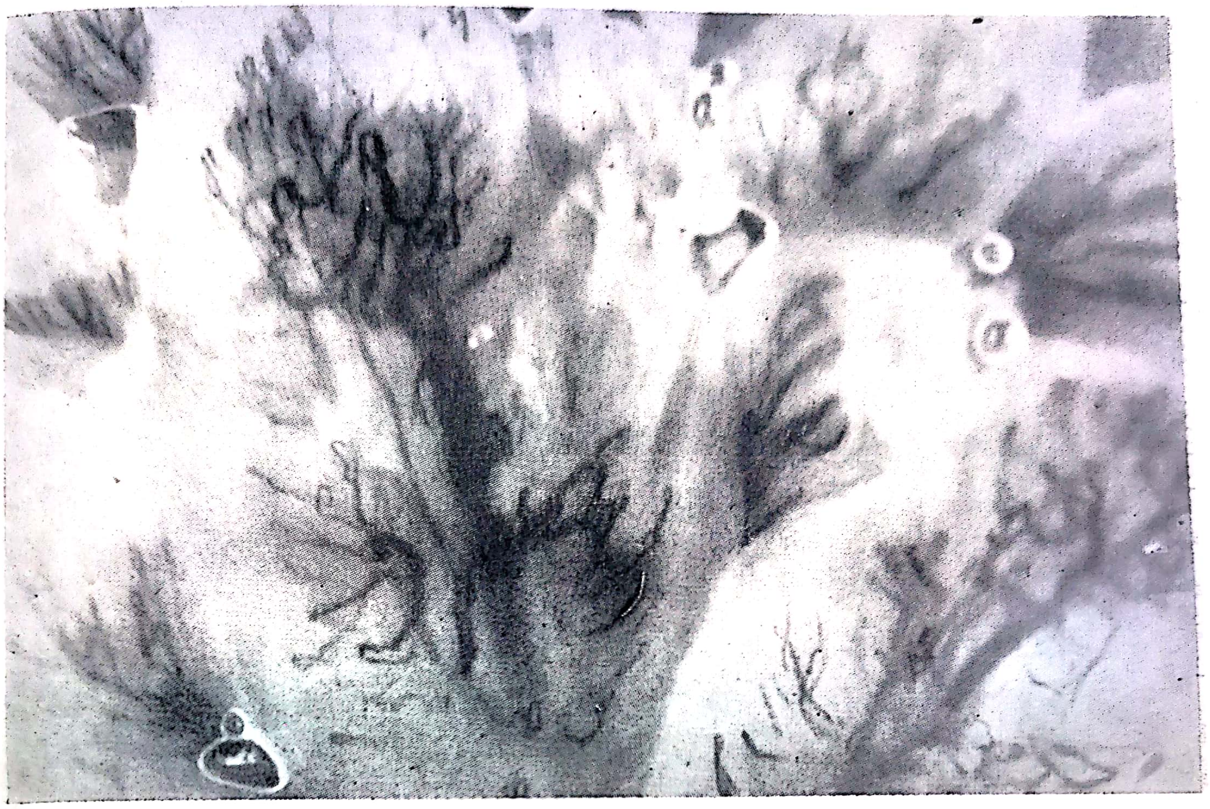


Fig. 94

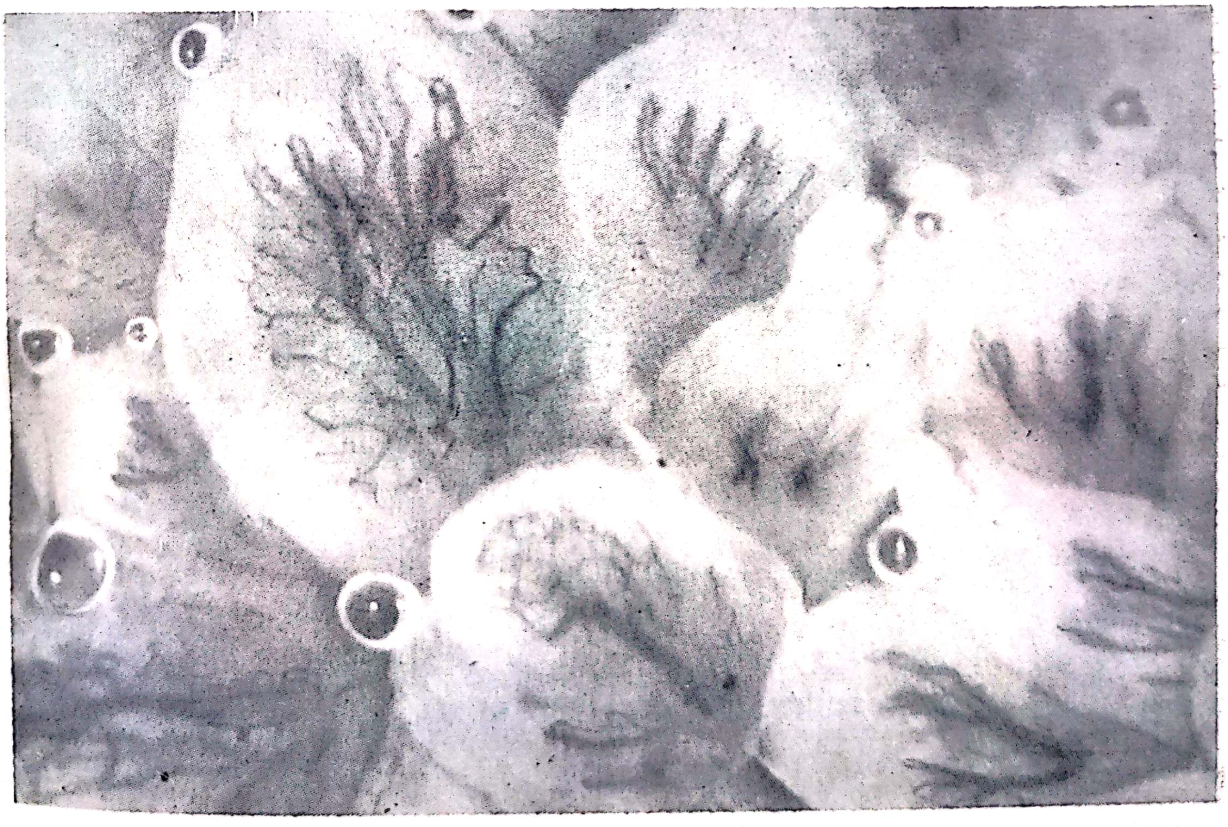


Fig. 95

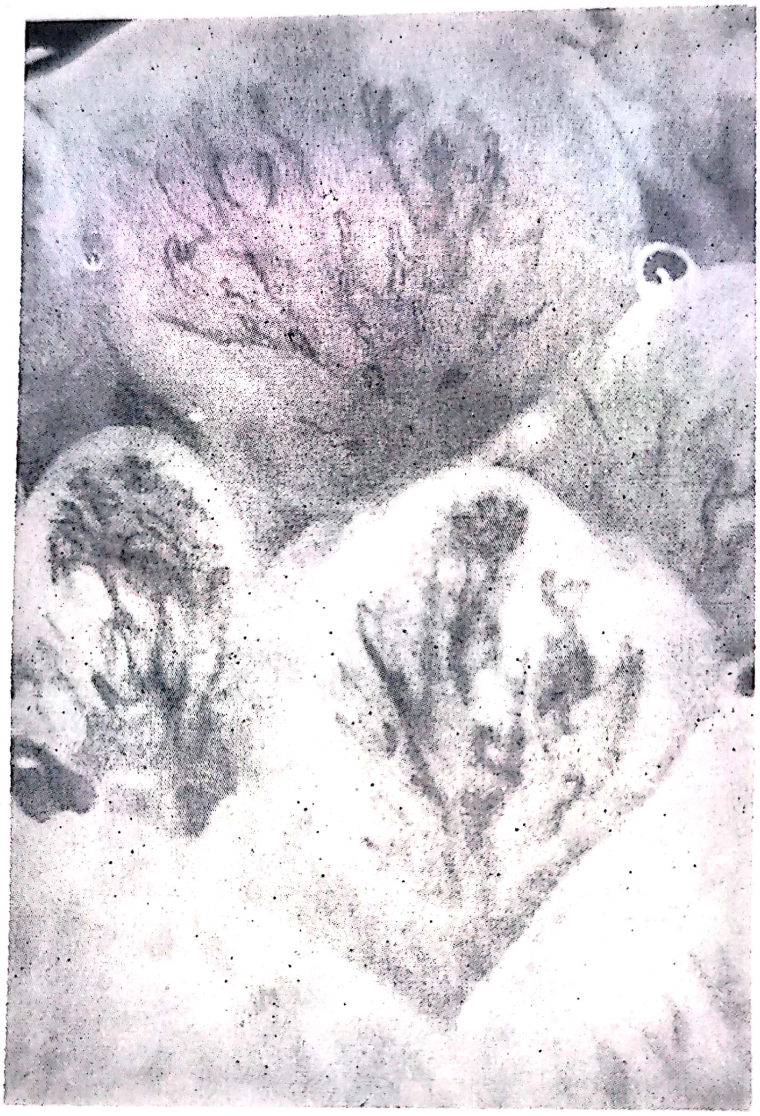


Fig. 96.

Fig. 94, 95, 96 — Imaginea „histologică vitală“ a papilelor fungiforme din secțiuni anterioare ale limbii la om. Se disting clar cele mai fine ramificații ale arborelui vascular (aproximativ 60 ×).

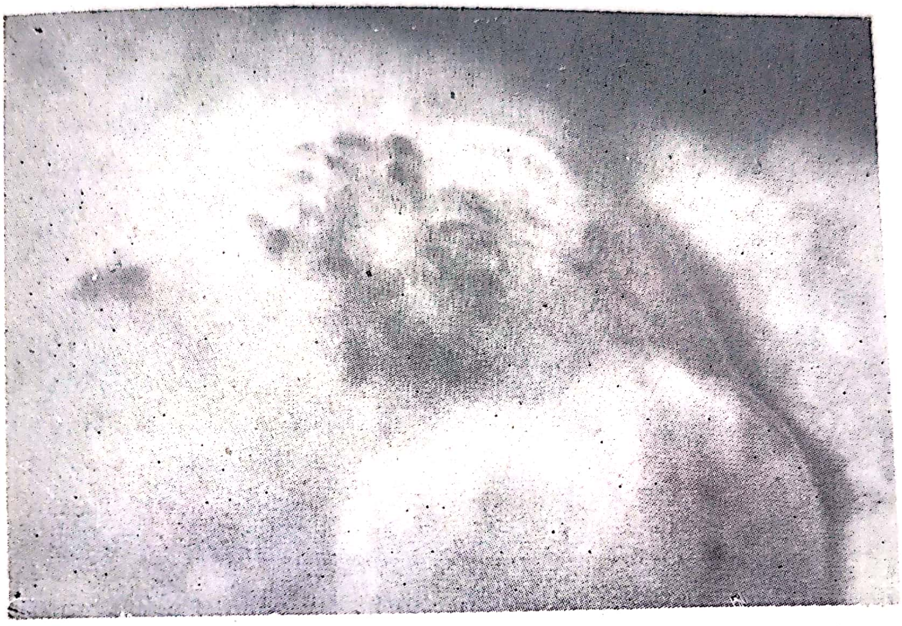


Fig. 97. — Aşa-numita „papila Osler“ tipică pe limba omului. Descrierea este făcută în text.

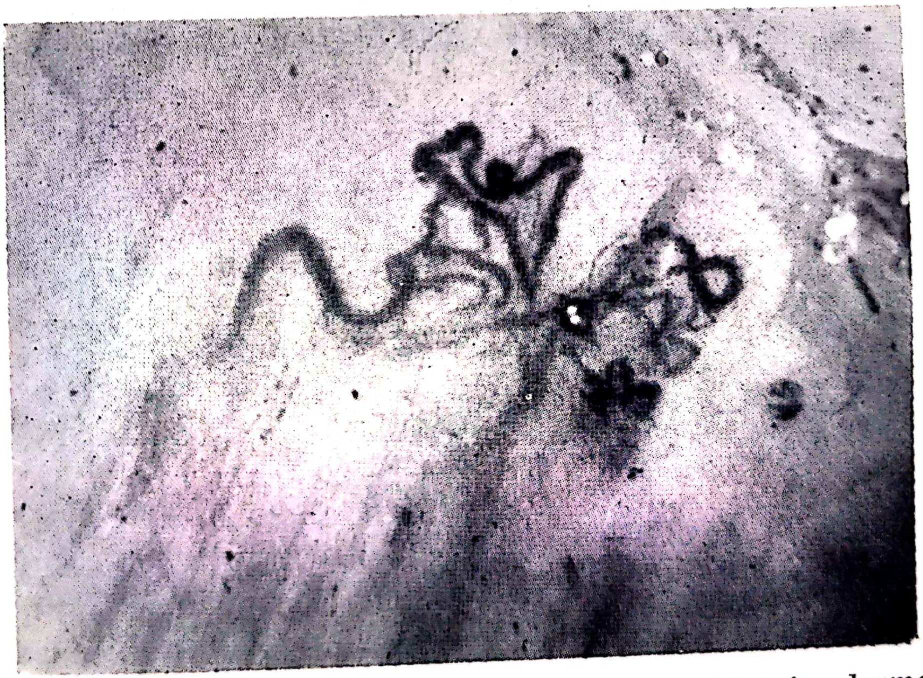


Fig. 98. — Capilare uriaşe arborizate la limbul unghiei în dermatomiozită.

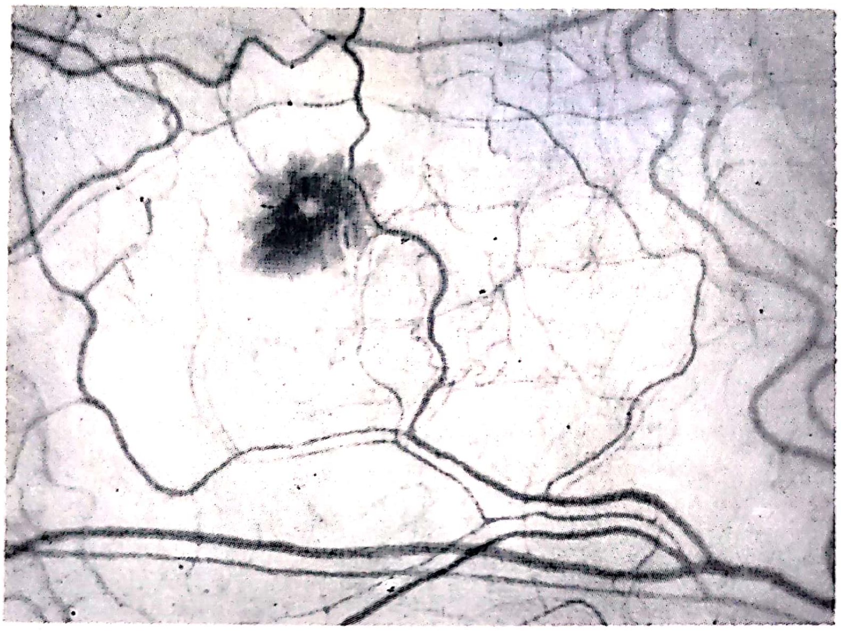


Fig. 99. — Hemoragie spontană recentă în conjunctiva oculară.

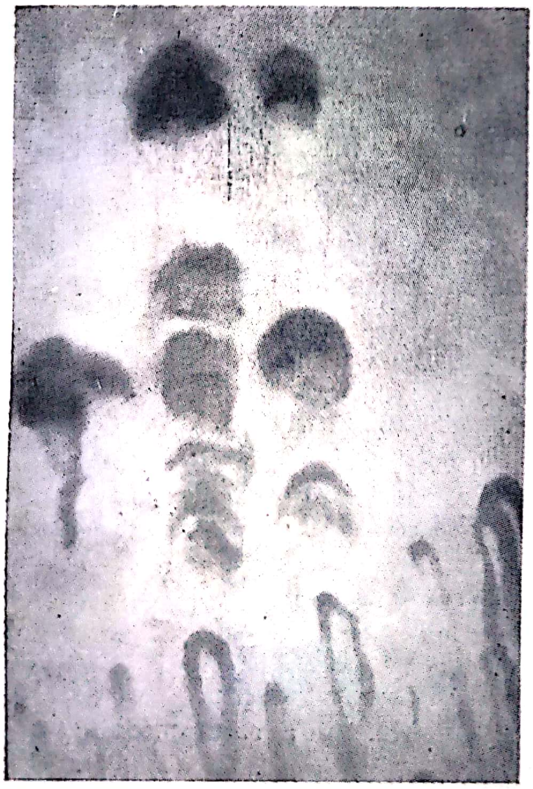


Fig. 100. — Hematiile pătrunse în epiderma pericapilară evidenţiază calea lor de regenerare (aproximativ 50 ×). După *Ehring* şi *Schumann.*

depunerea globulinelor pe suprafața eritrocitelor. Simptomele clinice nu pot fi puse cu certitudine pe seama fenomenului de agregare a eritrocitelor, chiar dacă există o alterare locală a schimbului de substanțe, care a putut să fie, parțial, pusă în evidență (40, 42, 43, 44, 48, 106).

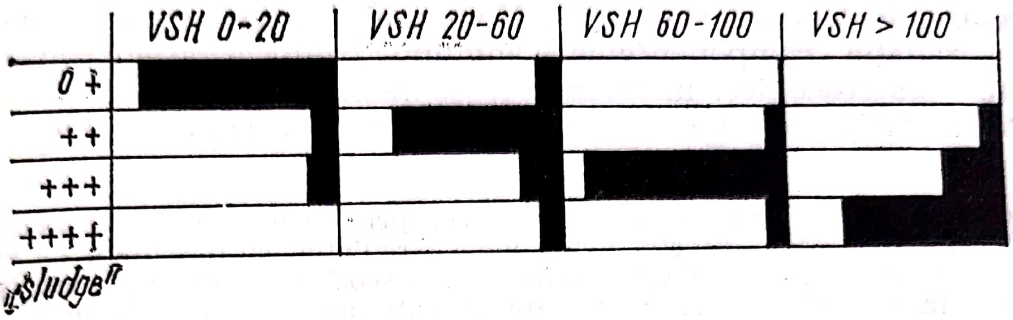


Fig. 101. — Corelația dintre „sludging" și V.S.H. 1000 de observații (după Hirschboeck și Woo).

În șoc, indiferent de etiologie, în afară de conglomerarea eritrocitelor, mai apar și trombi incolori, care par să fie formați atît din trombocite, cît și dintr-o componentă a fibrinei, asemănătoare coagulului.

Experimental pe animale, s-a putut realiza dizolvarea acestor agregate eritrocitare prin perfuzare de fracțiuni coloidale submoleculare (Rheomacrodex), ceea ce a condus la utilizarea clinică a acestor preparate, mai cu seamă în tratamentul șocului. Lipsa de omogenitate a suspensiei de sînge, care trebuie considerată ca un factor adjuvant pentru inducerea fazei ireversibile a șocului, poate fi combătută eficient pe această cale.

Cercetări efectuate asupra sîngelui prelevat („screen filtration pressure", după Swank), cercetări hemoreologice, modele capilare

Potrivit cercetărilor lui *Swank* rezistența pe care o opune sîngele la presarea lui printr-un microfiltru *(screen filtration pressure)* (fig. 102) corespunde gradului de conglomerare celulară intravasculară și oferă, mai bine decît alte măsurători viscozimetrice (viscozimetria de scurgere, după *Hürthle*), o măsură a alterării circulației capilare, permițînd, de asemenea, aprecierea măsurilor terapeutice (de exemplu, perfuziile cu Rheomacrodex) (129*a*).

Creșterea considerabilă a vitezei de sedimentare a hematiilor, mai ales în infecții, paraproteinoze etc., poate să constituie o indicație metodică extrem de simplă și aproape sigură pentru existența asociată a unei conglomerări intravasculare a hematiilor (fig. 103).

Cu ajutorul unei metode indicate de *Gelin*, pe modele capilare ramificate din material plastic, se poate aprecia cantitativ stînjenirea circulației prin conglomerarea eritrocitelor, precum și „smîntînirea" plasmei (fig. 104). Separarea celulelor de plasmă este cu atît mai accentuată, cu cît stabilitatea suspensiei hematiilor, valoarea hematocritului și viteza de circulație sînt mai scăzute (37).

Utilizarea metodelor fizice de măsurare în probleme de circulație sanguină în tuburi înguste a dus la dezvoltarea unei orientări speciale de cercetare, la hemoreologie (20). Hemoreologia se ocupă cu deformarea și circulația componentelor sanguine celulare și plasmatice de dimensiuni macroscopice, microscopice și submicroscopice, precum și cu proprietățile fizice ale structurilor vasculare, cu care sîngele vine în contact direct.

Hemoreologia se străduiește să sesizeze, prin măsurare, în experiența cu modele și prin măsurători directe, fenomenele circulației corpusculare cu elemente viscoelastice, fluxul laminar, fluxul turbulent, viscozitatea aparentă etc. și să le convertească în formule, a căror utilitate și extindere în problemele clinice ale microcirculației să nu mai poată fi trecute cu vederea în prezent (20, 36, 131, 132, 140).

Metode de diagnostic funcțional

Observații preliminare

Simpla examinare subiectivă a vaselor, fără măsurători cantitative, are o valoare redusă pentru scopurile clinice. Informațiile care se obțin cu aceste măsurători depind apoi, în mare măsură, de metodele utilizate, de sensibilitatea și de randamentul lor. Determinarea concomitentă a mai multor valori tipice, ca : viteza curentului, calibrul vaselor sanguine, irigația sanguină, undele pulsatile etc., ar trebui să fie impulsionată din interes clinic, dar este numai în mod excepțional practicabilă. De aici, reiese că, în prezent, nu există încă nici o analiză funcțională a circulației terminale, nici chiar una care să permită combinarea unora dintre cele mai importante metode. În plus, cele mai multe dintre probele funcționale ale circulației terminale, folosite pînă în prezent, sînt macroscopice și relativ grosolan gradate (10, 11, 38, 49 ; 55, 57, 78, 140).

Permeabilitatea peretelui capilar

Prin permeabilitate capilară se înțelege trecerea prin peretele căilor circulației terminale a componentelor amorfe ale sîngelui (apă, săruri, proteine etc.). Ea reprezintă o proprietate fiziologică a peretelui vasului, răspunzătoare de schimbul de substanțe — în ambele sensuri - între sînge și țesuturi și constituie un mecanism de reglare hotărîtor pentru menținerea mediului intern. În organele și țesuturile izolate, există moduri diferite de comportare. *Witte* consideră că permeabilitatea vasculară crește prin diminuarea coagulabilității sîngelui, indiferent pe ce cale are loc aceasta. Probabil că așa-zisele procese latente de coagulare de la suprafața endoteliului vascular joacă un rol hotărîtor în reglarea permeabilității capilare. O creștere patologică („incontinență

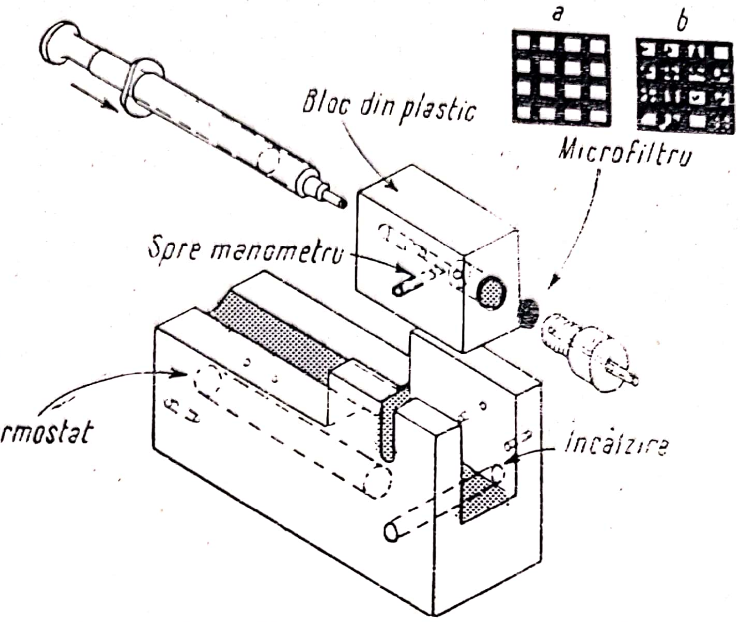

a
b
Bloc din plastic
Microfiltru
Spre manometru
Termostat
încălzire

Fig. 102. — Reprezentare schematică a aparaturii de măsurat „screen filtration pressure“.
a — microfiltru înainte de efectuarea testului ; *b* — microfiltru după efectuarea testului. Apăsarea asupra sîngelui pentru a-i asigura o viteză constantă prin filtru se exercită asupra unui piston și se măsoară la un manometru. [Din : *Swank, R. L.:* New Engl. J. Med. 265 (1961), 728].

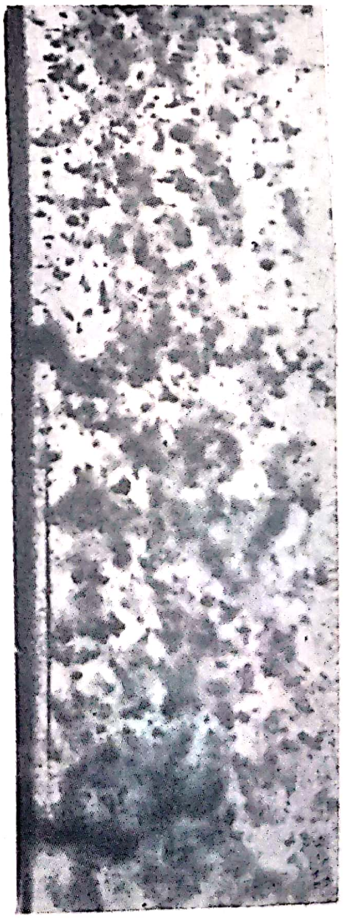


Fig. 103. — Conglomerare intensă a hematiilor în tubul de sedimentare în boala Waldenström. În astfel de cazuri, agregarea hematiilor poate fi observată și prin microscopie vitală.

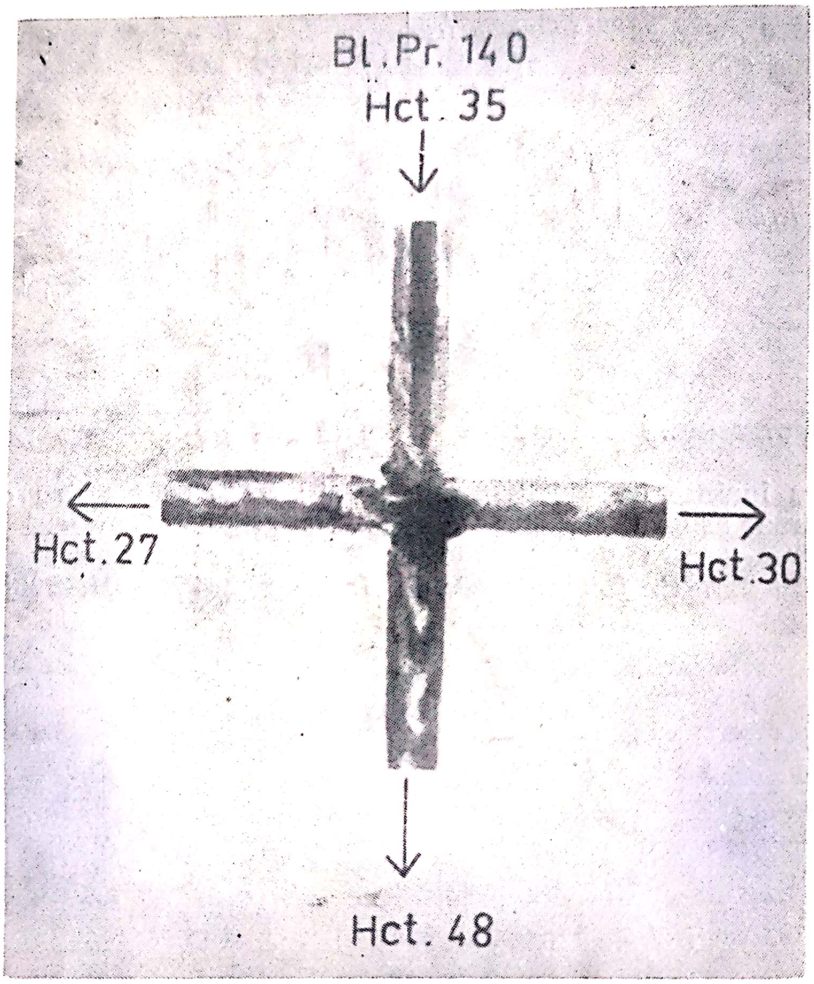


Fig. 104. — Model capilar ramificat, irigat de sînge cu stabilitate scăzută a suspensiei. Diametrul de 110 μ. La intrarea în capilar hematiile sînt orientate mai ales axial. În zona de încrucișare, există turbulență. În părțile laterale de ieșire are loc o „smîntînire" a plasmei. La ieșirea centrală, sîngele este bogat în celule, fără orientare axială.
[Din : *Gelin, L. E.:* Biorheology 1 (1963), 119—127]. *Hct.* — hematocrit ; *Bl. Pr.* — presiunea sîngelui.

capilară“) constituie un important factor parțial fiziopatologic în afecțiunile inflamatorii ale organelor. Prin pierdere de plasmă se induce astfel o tulburare locală de circulație, în sensul unei prestaze (*Eppinger*). Permeabilitatea capilară poate să fie crescută prin plasminogen, hialuronidază și fibrinpeptide, precum și printr-o serie de alte substanțe, ca: aspirina, clorpromazina, fenilbutazona, hidrocortizonul și gluconatul de calciu (1, 17, 21, 22, 79, 116, 142, 143, 145 *a*).

În cercetările experimentale pe animale au fost utilizate numeroase procedee diferite pentru determinarea permeabilității capilare, dintre care trebuie semnalate, în primul rînd, metodele cu coloranți, cu substanțe fluorescente și cu izotopi. Pentru problemele clinice, au fost folosite, mai ales, metoda Landis și metoda flictenei de cantaridă.

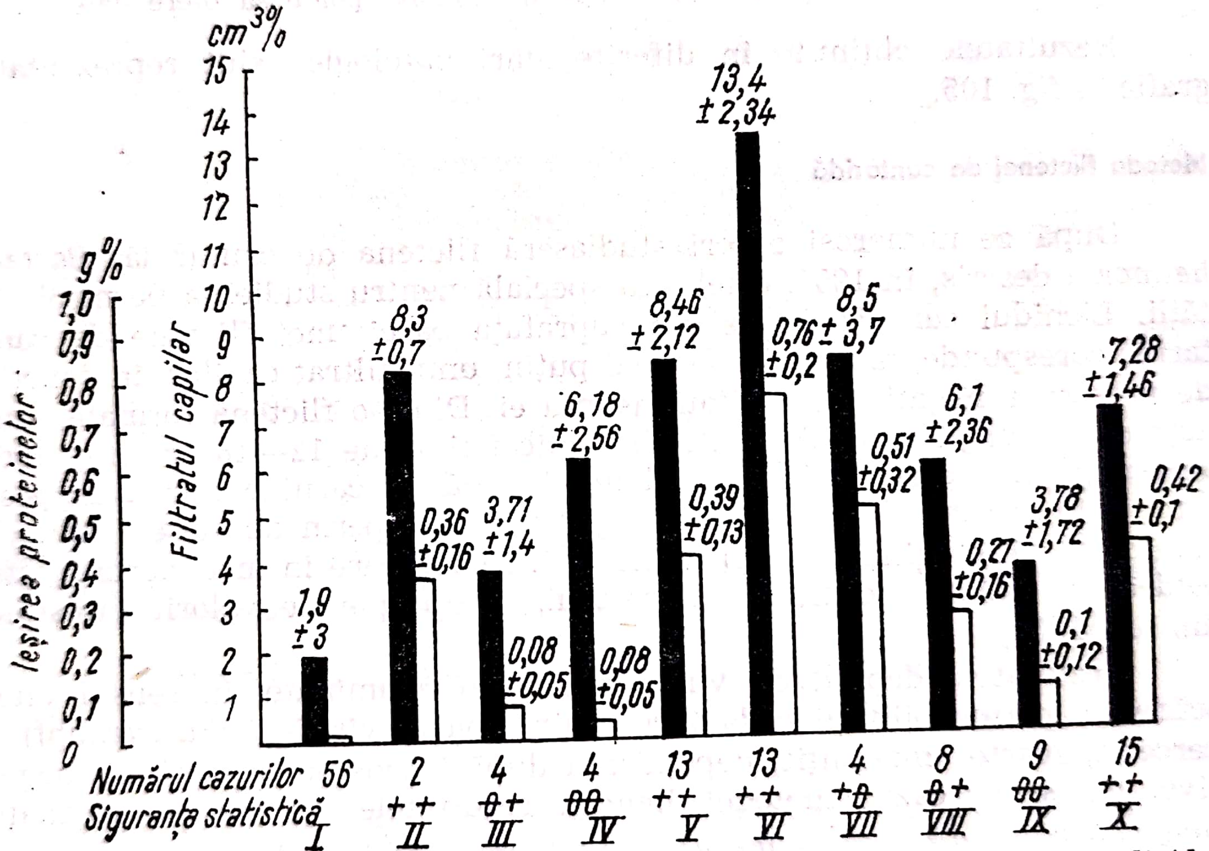


Fig. 105. — Determinarea permeabilității pentru lichide și proteine la individul sănătos și în diferite stări patologice (după *Küchmeister*). Permeabilitatea peretelui capilar pentru lichide și proteine în diversele forme de edem și boli infecțioase, determinată prin metoda Landis. *I* — sănătoși; *II* — glomerulonefrită acută; *III* — glomerulonefrită cronică; *IV* — nefroze; *V* — decompensare cardiacă; *VI* — edem prin carență de proteine; *VII* — distrofie lipofilă; *VIII* — diabet zaharat cu tendință la edeme; IX — hemiplegii; X — boli infecțioase.

Metoda indicată de Landis și colab., se bazează pe faptul că la individul sănătos, după o stază la o extremitate, provocată cu o presiune de 40 mm Hg, timp de 30 de minute, are loc o pierdere redusă de lichid din torentul circulator, fără să existe încă o pierdere de proteine. Cînd există o tulburare a funcției peretelui capilar, se pot constata importante pierderi de lichid și de proteine (fig. 105), (87, 88).

Cercetările se efectuează la temperatura camerei. Temperatura brațului celui examinat este în limite fiziologice. Înainte și după o stază de 30 de minute, realizată prin aplicare pe braț a unei manșete pneumatice la o presiune de 40 mm Hg, controlată permanent, se ia o priză de sînge și se determină conținutul în proteine și valoarea hematocritului.

Din aceste patru valori se calculează permeabilitatea peretelui capilar pentru proteine și lichide. În timp ce la persoanele sănătoase, trecerea proteinelor este practic nulă la o presiune de 40 mm Hg, timp de 30 de minute, în cazurile patologice, pe un lot neselecționat, se constată, cu o zonă de eroare de 0,39 ± 0,6 g%, oscilații între 0 și 1 g%. În cazuri izolate, zona de eroare este atît de mare, încît numai luarea în considerație a unor grupe de bolnavi poate să ofere date certe.

Rezultatele obținute în diferite stări patologice sînt reprezentate grafic în fig. 105.

Metoda flictenei de cantaridă

După ce numeroși autori studiaseră flictena de cantaridă, *Bartelheimer* a descris, în 1951, o tehnică specială pentru studierea permeabilității. Lichidul care izvorăște din suprafața bazei unei flictene de cantaridă corespunde, mai mult sau mai puțin, unui filtrat capilar, în funcție de presiunea negativă exercitată asupra ei. Dintr-o flictenă formată prin acțiunea unui plasture de cantaridă aplicat timp de 12—16 ore (fig. 106) se obține întîi așa-numitul lichid de flictenă, al cărui conținut în proteine este raportat la cel din ser (fig. 107). Cînd permeabilitatea capilară este crescută, conținutul în proteine al flictenei, care în mod normal este totdeauna mai mic decît cel al serului, se apropie de valorile acestuia din urmă (5*a*).

Rezultatele depind de vîrsta persoanei examinate, în sensul unei scăderi a permeabilității o dată cu înaintarea în vîrstă. *Schwartzkopff* a cercetat, foarte amănunțit, dependența după intensitatea presiunii negative. Ca și în cazul metodei Landis, rezultatele nu permit afirmații diagnostice și prognostice pentru fiecare caz clinic în parte. Metoda este potrivită pentru determinarea dimensiunii porilor, precum și pentru examinări grupate pe diferite stări patologice sau pentru evaluarea influențelor exercitate de medicamente.

Volumul de lichid flictenular produs în unitatea de timp este aproape proporțional cu diferența de presiune utilizată. O dată cu creșterea cantității filtratului, crește și cantitatea de substanțe separate în filtrat, însă într-un raport oarecum reciproc cu greutatea moleculară a acestora și ca urmare a străbaterii și mai intense a lichidului în concentrații scăzînde (5, 122, 123, 124).

Fragilitatea peretelui capilar

Prin fragilitate capilară se înțelege permeabilitatea peretelui capilarului pentru eritrocite, raportată la o diferență de presiune definită (hiper- sau hipopresiune), într-un interval de timp normat.

Prin rezistență capilară, se înțelege totalitatea forțelor care se opun trecerii elementelor corpusculare din torentul circulator în țesuturi.

Rezistența capilară scăzută sau fragilitatea capilară crescută nu constituie un simptom specific de boală. La examenul clinic obișnuit, nu se poate face deosebirea între hemoragia prin diapedeză și cea prin ruptură de vas capilar. Trecerea hematiilor în condițiile din timpul efectuării testelor nu are loc numai în diatezele hemoragice, ci și în condiții fiziologice, de exemplu, în cursul menstrelor. Hemoragiile cutanate spontane sînt mai frecvente la femei decît la bărbați și survin mai ales în deceniile de mijloc ale vieții.

Evoluția unei astfel de „micropurpură localizată“, care poate să stea alături de forma clinică cunoscută de purpură, a fost studiată de *Ehring* cu ajutorul unor metode mai fine de microscopie intra vitală. Prin metode histologice și electronomicroscopice, *Poliwoda, Schmidt-Matthiesen* și *Staubesand* au pus în evidență substratul morfologic al fragilității vasculare crescute, sub forma unor procese combinate la nivelul substanței fundamentale a capilarelor și a țesutului conjunctiv. Steroizii, corticosteroizii și estrogenii determină o normalizare parțială a substanței fundamentale și o ameliorare clinică a rezistenței capilare. În general, substanțele vasodilatatoare scad rezistența, în timp ce substanțele vasoconstrictoare determină o creștere a acesteia. Anticoagulantele, ca heparina, heparinoidul, pămînturile rare și derivații de cumarină, duc pe lîngă dilatarea capilarelor, și la o creștere a fragilității. În cazul unei fragilități capilare foarte crescute, tratamentul cu anticoagulante este contraindicat. În cercetările comparative, există adesea o corespondență între permeabilitatea crescută a capilarelor și fragilitatea lor și invers. Acest paralelism nu este totuși fără excepție, existînd și o comportare reciprocă (30, 32, 33, 78, 105, 114, 130, 134, 145 *a*).

Următoarele metode s-au dovedit utile în practică :

Proba Rumpel-Leede

Pacientul este în poziție de clinostatism ; pentru o durată de 5 minute se oprește circulația venoasă de întoarcere prin aplicarea pe braț a unei manșete pneumatice, la o presiune sub cea a valorii presiunii sanguine sistolice. După înlăturarea stazei și după ce colorația cianotică a pielii a pălit, se determină numărul peteșiilor apărute sub marginea manșetei.

Interpretare :

Peteșii în număr mic, dispuse des sub marginea manșetei = (+)
Peteșii moderat de numeroase la nivelul pielii cotului = +
Numeroase peteșii care ajung pînă în treimea superioară a antebrațului = ++
Peteșii care se întind pînă la articulația mîinii = +++
Peteșii în număr mare, care cuprind și fața dorsală a mîinii = ++++

Metoda Göthlin

Se aplică pe brațul celui examinat, timp de 15 minute, o manșetă la o presiune de 35 mm Hg ; după suprimarea stazei se stabilește, cu ajutorul unei lupe de 5—10 dioptrii, numărul peteșiilor în plica cotului pe o arie cutanată cu un diametru de 6 cm. Proba se repetă după o oră, cu o presiune de 50 mm Hg, adunîndu-se apoi numărul peteșiilor noi cu cifra stabilită anterior.

Interpretare : la o rezistență normală a capilarelor se găsesc pînă la 8 peteșii ; 8—12 peteșii reprezintă o zonă-limită, iar un număr mai mare de 12 peteșii trebuie considerat ca patologic.

Metodele care determină stază necesită mult timp și, în măsura în care peteșiile persistă, nu pot fi repetate cu frecvența dorită. În afară de aceasta, variațiile fiziologice sînt relativ largi, iar influențele temperaturii exterioare, ale eforturilor fizice, ale menstruației și ale altor factori de acest fel sînt considerabile.

Metode care utilizează aspirația, rezistometria capilară

Metodele de aspirație prezintă avantajul că pot fi repede citite, se pot aplica în mod repetat și au o arie redusă de difuziune. De altfel, sînt și mai sensibile. Nu există o concordanță totală cu rezultatele metodelor de stază Rumpel-Leede și Göthlin.

Rezistometrele capilare au fost recomandate de *Küchmeister* și *Schärfe* și de *Karpman, Hoffman* și *Holvey,* precum și de alți autori.

Interpretarea în rezistometria capilară prin presiune negativă se bazează pe trei principii :

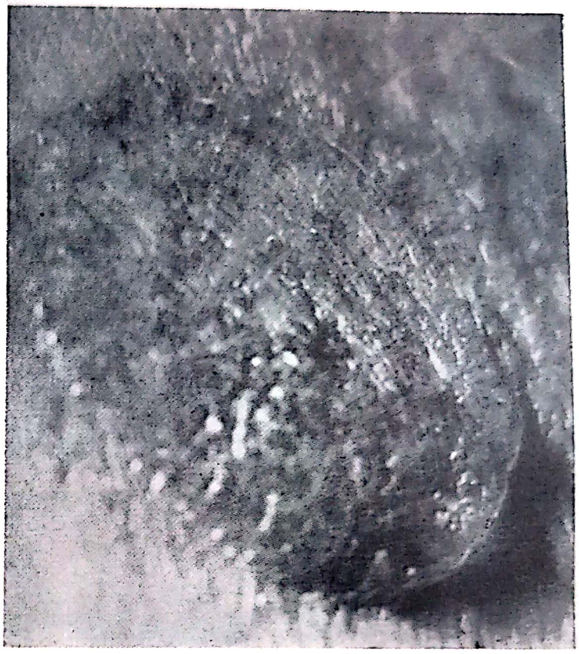
1. Se stabilește cea mai mică presiune negativă, care provoacă apariția peteșiilor într-o unitate determinată de timp.
2. Se exercită, într-un interval de timp determinat, o presiune negativă constant normată și se măsoară numărul peteșiilor apărute.
3. Se determină timpul care trece pînă la apariția primelor peteșii sub acțiunea presiunii negative constante.

Dintre diferitele metode descrise în literatură (78, 130), vor fi expuse cele preconizate de *Küchmeister* și *Schärfe*, precum și de *Karpman* și colab.

Rezistometria capilară prin metoda Küchmeister și Schärfe (75)

Rezistometrul imaginat de *Küchmeister* și *Schärfe* se compune dintr-o pompă de vid, un vacuum-metru, un rezervor de vid și un clopot de sticlă (ventuză), în care se poate realiza o presiune negativă

Fig. 106. — Flictenă de cantaridă după o acțiune de 12 ore a plasturelui de cantaridă.



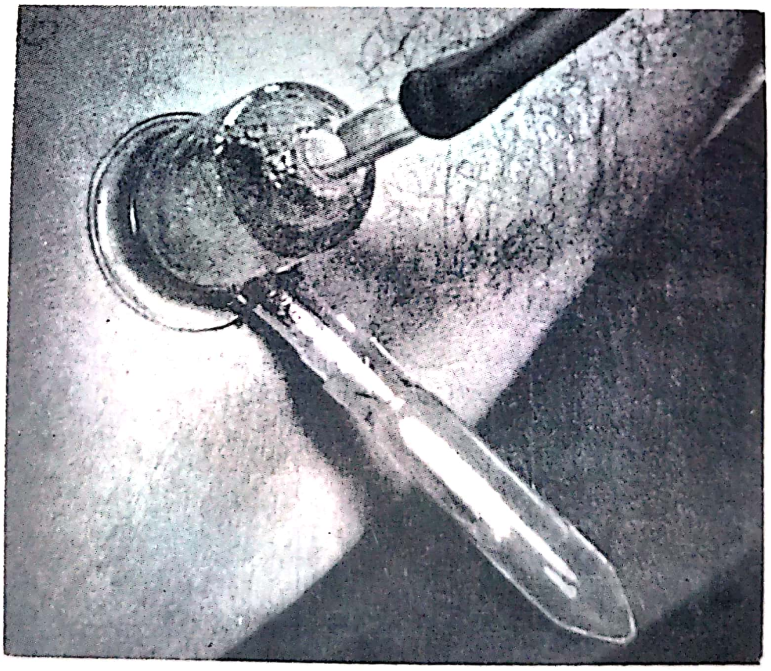


Fig. 107. — Obținerea sucului tisular prin presiune negativă exercitată asupra suprafeței bazei unei flictene de cantaridă.

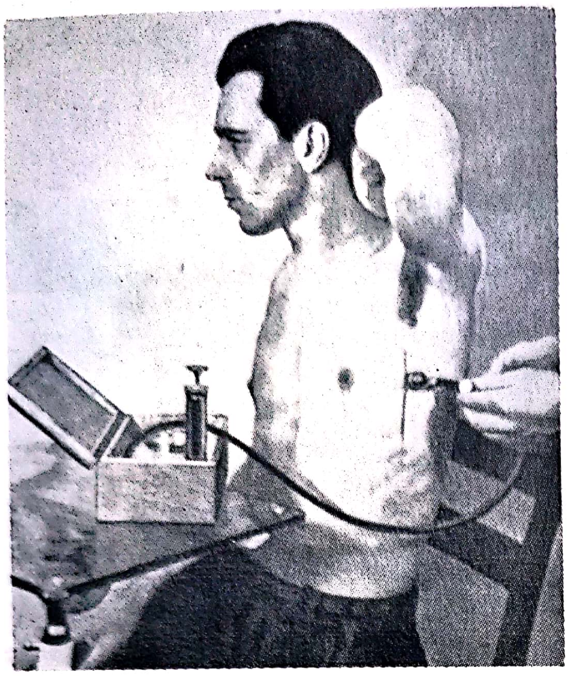


Fig. 108. — Acest aparat este format dintr-un vacuummetru, o pompă de vid, un rezervor de vid și dintr-un clopot de sticlă (ventuză), unit cu pompa printr-un sistem tubular; pe ventuză se află un ventil care transmite acesteia presiunile negative, care vor fi exercitate asupra unui anumit teritoriu cutanat. Mai este montat un rezervor de vid pentru echilibrarea oscilațiilor de presiune, precum și un șurub ventilator care permite desprinderea de pe piele a ventuzei la momentul oportun. (Constructor: lab. *Dargatz*, Hamburg).

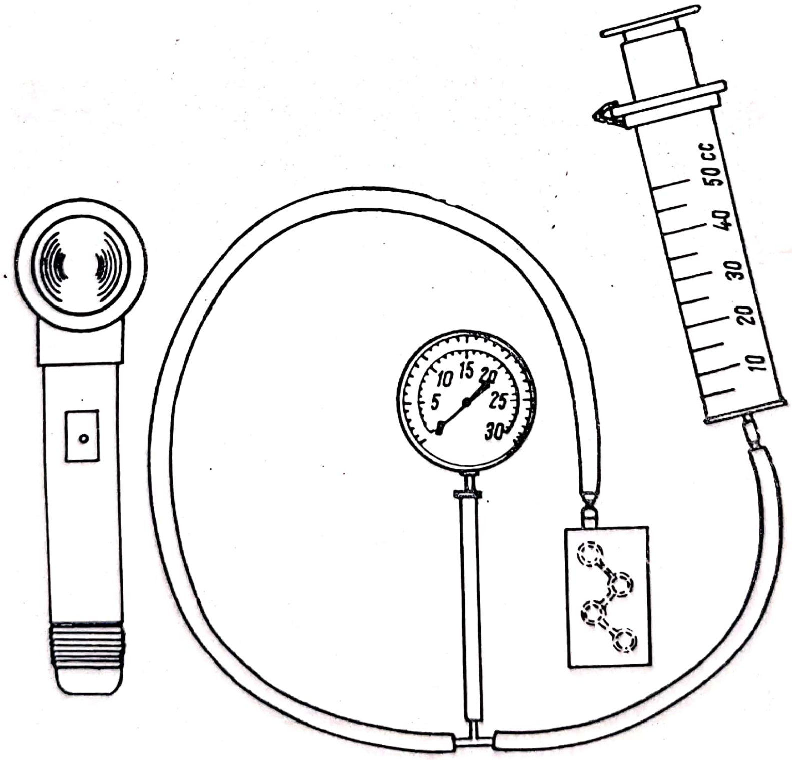


Fig. 109. — Aparatul imaginat de *Karpman, Hoffman* și *Holvey*. Blocul din material plastic conține 4 dispozitive de aspirație aflate în comunicare între ele. Seringa servește la realizarea presiunii negative, care este măsurată la manometru. Numărătoarea peteșiilor se face cu ajutorul unei lupe luminate.

printr-un sistem tubular și un ventil. Rezervorul de vid servește echilibrării variațiilor de presiune, iar un șurub de ventilație permite îndepărtarea rapidă de pe piele a ventuzei (fig. 108). La o presiune negativă constantă de 300 mm Hg (după *Thies*, de 200 mm Hg) se determină timpul care se scurge pînă la apariția primelor 2—3 peteșii în zona centrală a ventuzei. Intervalul de timp este folosit ca indice pentru rezistența capilarelor, iar valoarea lui reciprocă, drept indicator al fragilității capilare (78, 130).

Valorile obținute prezintă variații considerabile. În general, rezistența capilarelor este mai mare la bărbați, decît la femei. Ea scade o dată cu înaintarea în vîrstă. Valoarea medie la individul sănătos, obținută prin măsurări efectuate pe linie axilară medie la nivelul vîrfului omoplatului și la presiuni negative de 300 mm Hg, este de 13±2 secunde. *Küchmeister* a demonstrat existența unor oscilații diurne periodice, care totuși se află la limita evidenței statistice.

Măsurarea fragilității capilare prin metoda Karpman, Hoffman și Holvey

Într-un bloc de material plastic, care conține patru dispozitive de aspirație rotunde, cu diametrul de 1,3 cm și înalte de 1 cm, care comunică între ele, se realizează cu ajutorul unei seringi de 50 ml, o presiune negativă de 380 mm Hg, care se exercită pe fața anterioară a antebrațului, distal față de plica cotului. Peteșiile se numără cu ajutorul unei lupe luminate (fig. 109). Aparatul trebuie să elimine eroarea condiționată de fragilitate capilară de intensitate variabilă de pe zone cutanate deosebite. Construirea aparatului cu mai multe dispozitive de aspirație a fost determinată de afirmația autorilor, potrivit căreia, cu aceeași tehnică, s-au constatat diferențe enorme la numărarea peteșiilor de pe porțiuni de piele depărtate la numai 1 cm una de alta.

Se totalizează numărul peteșiilor care apar în toate cele patru celule, pînă la sfîrșitul celor 30 de secunde de acțiune a presiunii negative (75).

În metoda expusă, s-au făcut încercări de a diminua eroarea determinată de diferențele locale de rezistență cu ajutorul unei valori totale, obținută din patru dispozitive de aspirație. Totuși și această metodă, ca și celelalte metode clinice de determinare a fragilității capilare cu hipertensiune negativă, prezintă posibilități mari de eroare. Acestea sînt condiționate de numeroși factori activi ca : diferențele locale, momentul zilei, efortul fizic, temperatura corpului, infecțiile, clima, anotimpul, presiunea atmosferică, altitudinea, erorile de calcul, bilanțul vitaminelor D și C și menstruația.

Examene de diagnostic funcțional al curentului sanguin

Pentru obținerea datelor clinic elocvente privitoare la starea funcțională a căilor circulației terminale este necesară obținerea unor valori de măsurare a anumitor indicatori fizici, ca viteza de circulație, presiunea, calibrul vaselor, curbele pulsului și starea corpusculilor sub influența unor acțiuni farmacologice și fizice cunoscute și dozate. Chiar dacă pînă în prezent toate aceste măsurători nu au fost încă interpretate în probele funcționale discutate, trebuie amintite cele mai importante metode utilizabile în clinică pentru aceste măsurători (4, 6, 36, 38, 57, 83, 131, 132, 135).

Viteza de circulație a hematiilor, după Brånemark

Brånemark a construit o aparatură pentru măsurarea vitezei circulației hematiilor, formată dintr-o parte optică și una electronică. Cu ajutorul unui sistem de oglinzi se proiectează asupra unui segment vascular terminal, examinat concomitent, un punct luminos *(flying spot)*, care este dirijat asupra ecranului unui tub de raze catodice, cu o viteză reglabilă, printr-un dispozitiv rotator. În acest fel, punctul luminos poate fi manevrat în aceeași direcție și cu aceeași viteză pe care o au hematiile. Fiind cunoscute proporția imaginii apărute pe ecran și viteza de deviere, se poate face citirea directă și repetată, la intervale scurte, a vitezei de circulație a hematiilor, pe baza valorilor măsurate de sistemul electronic (fig. 110).

Acest sistem împlinește dezideratul de a nu interfera cu obiectul său optic, respectiv mecanic, cu aparatura microscopică și de a da rezultate rapide, fără să mai fie nevoie de interpretarea ulterioară a valorilor obținute prin măsurătoare. Grație construcției ușoare și transportabile, aparatul este utilizabil atît pentru examene clinice, cît și expe-

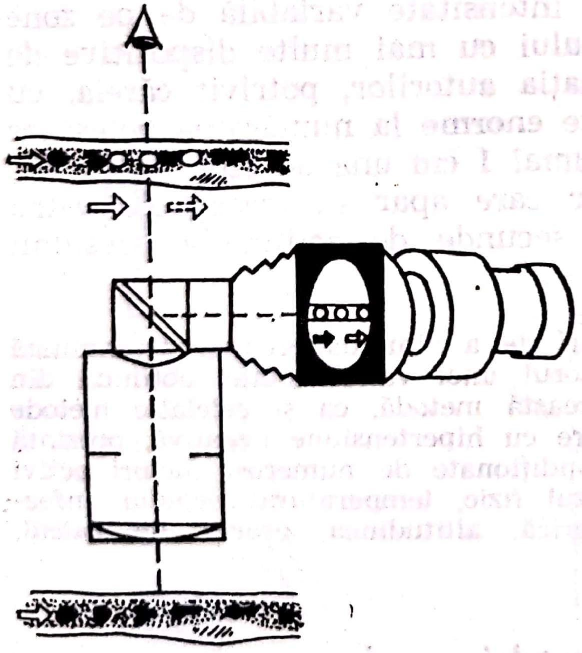


Fig. 110. — Reprezentare schematică a aparatului de măsurat viteza de circulație a elementelor corpusculare, metoda Brånemark (vezi descrierea în text).

rimentale, iar în legătură cu precizia lui tehnică și cu reproductibilitatea nu a fost egalat de nici un alt procedeu de măsurare a vitezei hematiilor (fig. 111) (13, 62).

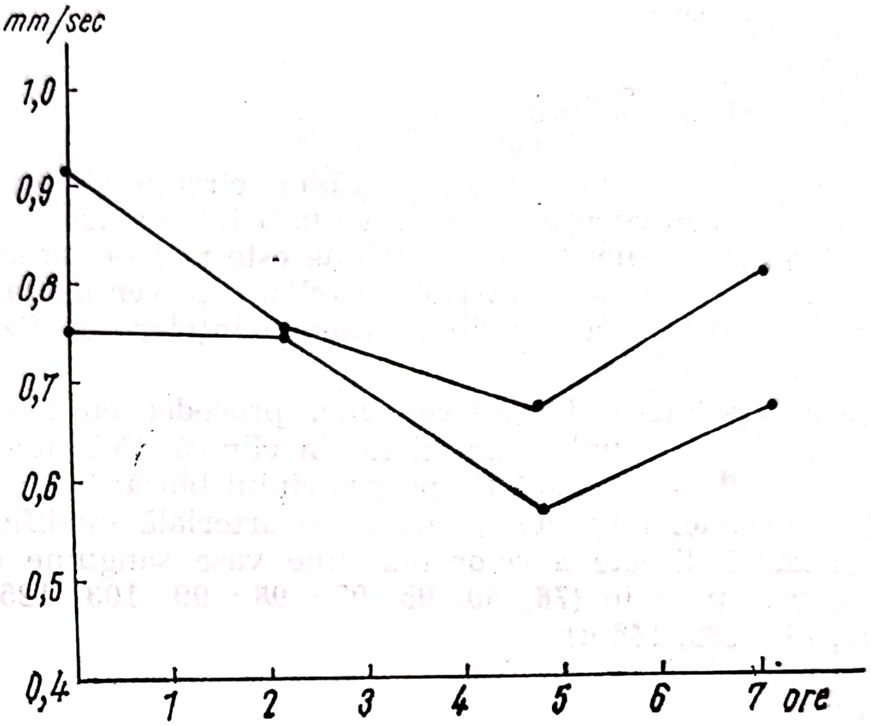


Fig. 111. — Viteza de circulație a elementelor corpusculare la nivelul venulelor în hiperlipemia alimentară. Viteza minimă de circulație se înregistrează la 5 ore după administrarea perorală a grăsimilor (bărbat cu greutatea de 65 kg ; 200 g de unt).

Visual Velocity Meter, după Monro

Cu această metodă, viteza punctelor-imagine poate fi măsurată grație faptului că acestea se transformă în benzi oblice, prin devierea produsă de prisme rotatoare.

Unghiul de înclinare a acestor linii depinde de viteza obiectului, cunoscută fiind viteza de rotație a prismelor deviate. Aparatul trebuie etalonat prin măsurarea devierii imaginii la mărire cunoscută. Pînă în prezent, aparatul încă nu a fost folosit în clinică (fig. 112) (107, 108, 109, 110).

Alte metode mai vechi de măsurare a vitezei de circulație a hematiilor foloseau mișcarea unui fir cu noduri sau a unei roți dințate, cu care, sub ocularul microscopului *(Basler)*, era comparată mișcarea hematiilor. De asemenea, se utiliza fenomenul stroboscopic al unor *flash*-uri luminoase, respectiv reflectări succesive prin oglinzi rotatoare. În sfîrșit, viteza de circulație a hematiilor mai poate fi măsurată și prin interpretarea și măsurarea unor imagini microcinematografice, cu sau fără ajutorul substanțelor colorante sau de contrast. Toate metodele de acest fel prezintă dezavantaje tehnice esențiale, în comparație cu metoda *Brånemark*, sau nici măcar nu pot fi utilizate în clinică sau în experiențe pe animale. Același lucru se poate spune și despre metodele cu izotopi sau cu ultrasunete. În toate metodele de măsurare a vitezei de circulație a hematiilor, trebuie să se țină seama de viteza diferențiată de migrare a hematiilor aflate axial sau mai aproape de peretele vasului. Nu există încă în prezent o metodă simplă și precisă, utilizabilă clinic, de determinare a vitezei curentului plasmei (6, 7, 38, 135, 140).

Determinarea presiunii capilare

Valorile presiunii din teritoriul căilor circulației terminale sînt foarte importante, pentru procesele de schimb între sînge și țesuturi. Și în clinica diferitelor forme de hipertensiune este necesar să se determine exact valoarea presiunii din arteriole, capilare și venule la un număr mare de pacienți, pentru a contribui astfel la înțelegerea fiziopatologiei și la clasificare.

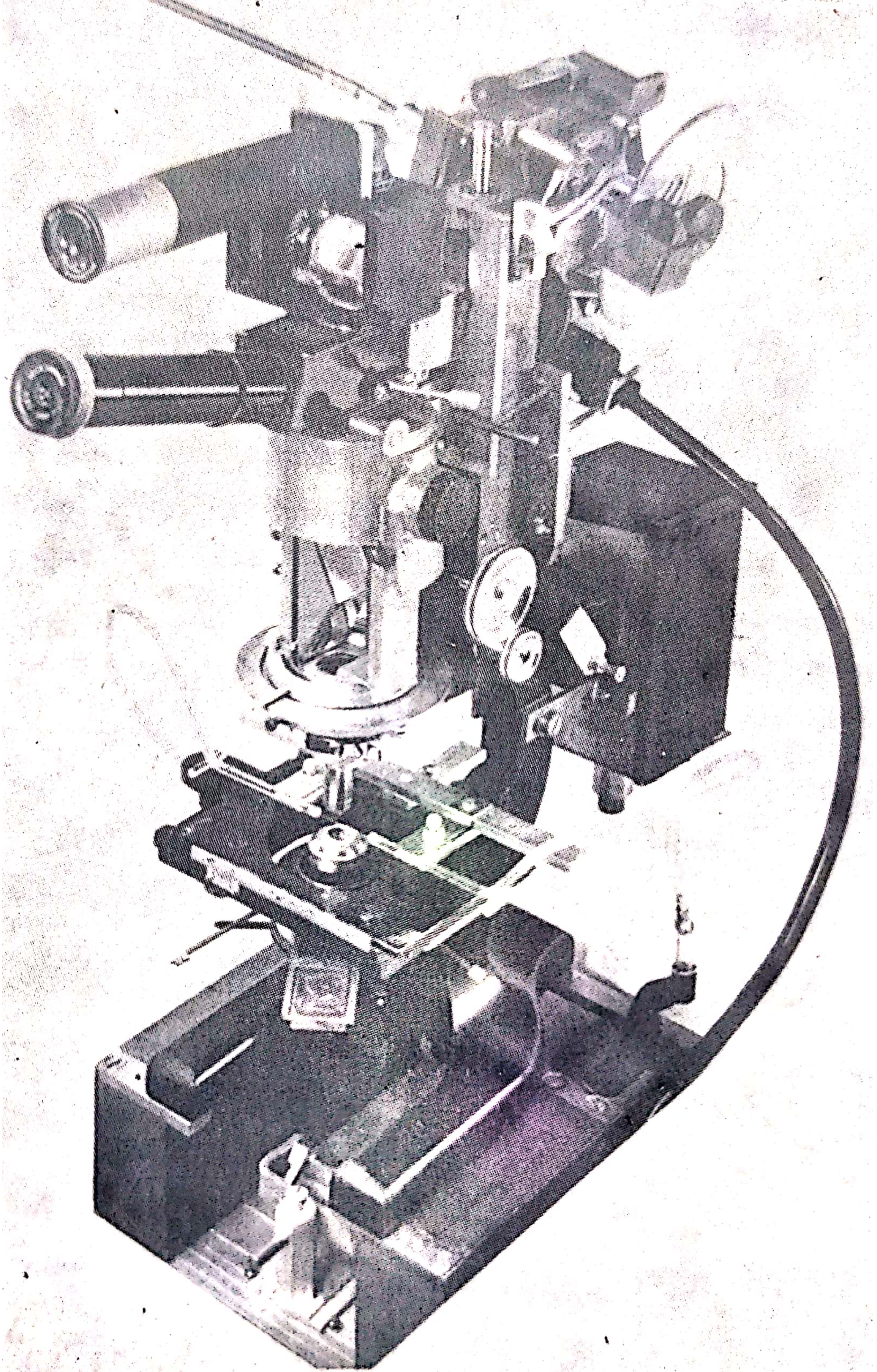
De aceea, s-a impus dezvoltarea unor procedee cu tehnică simplă și metodă precisă, în scopul utilizării lor în clinică. Cele mai utilizabile dintre aceste metode se bazează fie pe principiul blocării circulației arteriale cu ajutorul unei manșete de tensiune arterială modificată, fie pe cel al comprimării directe a celor mai fine vase sanguine cu ajutorul unor pernițe transparente (78, 80, 95, 97 ; 98 ; 99, 103, 125, 126, 127, 129, 133, 137, 138, 139, 145 *a*).

Metoda Landis

Landis a puncționat capilarele limbului unghiei cu o microcanulă plină cu soluție salină fiziologică. Prin stabilirea unui echilibru între presiunea capilară și presiunea din acul de puncție, produsă cu ajutorul unui manometru și al unei pompițe, se poate determina presiunea capilară. În acest mod, au fost constatate valori mai mari de partea arterială a capilarelor, decît de cea venoasă. Această metodă de măsurare este destul de dificil de executat ; adesea, vîrfurile pipetelor se sparg la suprafața pielii și chiar după un exercițiu îndelungat ; nu este exclus să se obțină rezultate eronate. În afară de aceasta, în vasele terminale acul de puncție interferează curentul sanguin (85, 86, 89).

Metoda Davis

Davis a descris o metodă pentru măsurarea presiunii capilare care folosește principiul care stă la baza metodei de măsurare a tensiunii arteriale. O manșetă foarte mică de tipul celei utilizate la determinarea presiunii sanguine, conectată la un aparat obișnuit de măsurat tensiunea arterială, se aplică ferm pe falanga mijlocie și pe articulația interfalangiană distală a unui deget. După ce se crește repede presiunea în manșetă, pînă la întreruperea circulației în toate capilarele vizibile ale



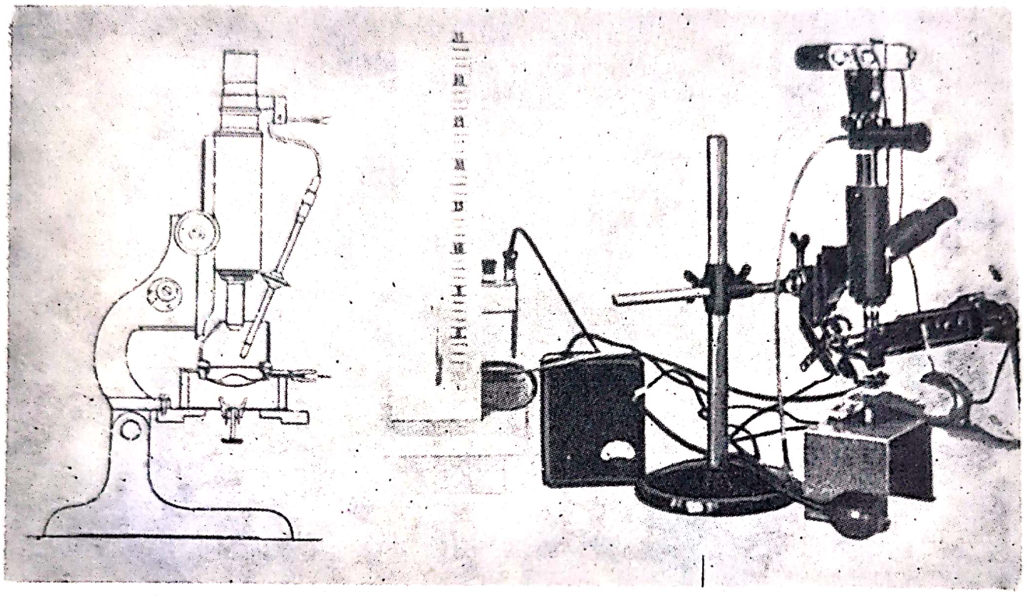


Fig. 113. — Metoda presiunii capilare după *Küchmeister* și *Herrnring.*

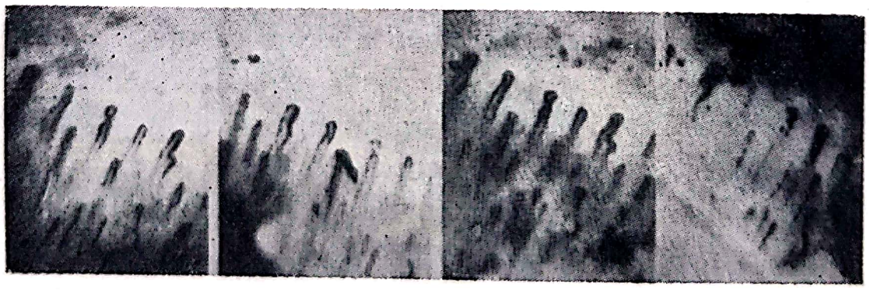


Fig. 114. — Anse capilare sub acțiunea presiunii variabile pînă la staza hematiilor.

limbului unghiei, se scade presiunea pînă la reinstaurarea circulației normale în fiecare capilar în parte. În momentul acesta, se citește înălțimea coloanei de mercur (23, 84).

Presiuni capilare sub 45 mm Hg sînt considerate normale, iar peste 45 mm Hg, crescute. La 55% dintre hipertensivi au fost găsite presiuni capilare crescute. Pe de altă parte, s-a văzut că nu există nici o corelație sigură cu presiuni diastolice mai mari de 120 mm Hg.

Pornind de la metodele nesîngerînde de măsurare a presiunii capilare, utilizate odinioară de alți autori, *Küchmeister* și *Harders* au construit aparate ale căror principiu constă în studiul microscopic direct al curentului sanguin, în condiții variate de presiune.

Metoda Küchmeister

Degetul, la care urmează să se facă măsurătorile la nivelul limbului unghiei, se așează într-o șină, aflată la înălțimea inimii, în formă de jgheab, pusă într-o cameră închisă de presiune, adaptată la microscop. În scopul ameliorării vizualizării capilarelor limbului unghiei, se intercalează o folie de zinc reflectantă între unghie și vîrful degetului.

Pentru luminarea și nivelarea optică a suprafeței pielii se umectează limbul unghiei cu ulei de cedru. Prin transparența membranei camerei de presiune se recunosc ansele capilare, care încep să pălească prin creșterea presiunii în camera de presiune legată de un manometru. Presiunea manometrică, citită cînd se întrerupe circulația sanguină a primelor capilare, este considerată ca presiunea capilară (fig. 113 și 114) (78, 113).

Küchmeister a efectuat cu această metodă cîteva mii de măsurători și a determinat presiuni de 37 ± 6 cm coloană de apă, în capilare, și de 64 ± 3 cm, în interiorul arteriolelor (fig. 115).

Relațiile cu presiunea sîngelui sistemic nu sînt încă lămurite. Sub raport tehnic, trebuie admisă o importantă sursă de erori date de deformabilitatea variată a țesuturilor, mai ales a stratului cornos al epidermei.

Metoda Harders

Acest dezavantaj poate fi evitat prin utilizarea unei membrane extrem de extensibile și aproape complet transparentă, profitînd de țesuturile ușor compresibile ale conjunctivei și ale bazei flictenei de cantaridă. Pe o incizură de pe dispozitivul de imersie, în formă de con, al unui obiectiv Leitz se cimentează ermetic un inel de metal, prevăzut cu un orificiu strîmt. Peste acest inel de metal se aplică, tot ermetic, un balon extensibil, transparent, dintr-un cauciuc special (firma *K. Storz*, Tuttlingen), în care se pompează aer printr-un manometru de presiune sanguină. Obiectivul se montează pe un microscop Ultropak (Leitz).

Examenul se face prin balonul de cauciuc umflat. Se pompează aer în balon, pînă la golirea de sînge a vasului examinat. Valoarea constatată la manometru, în clipa în care are loc reumplerea cu sînge, este indicată în mm Hg (fig. 116).

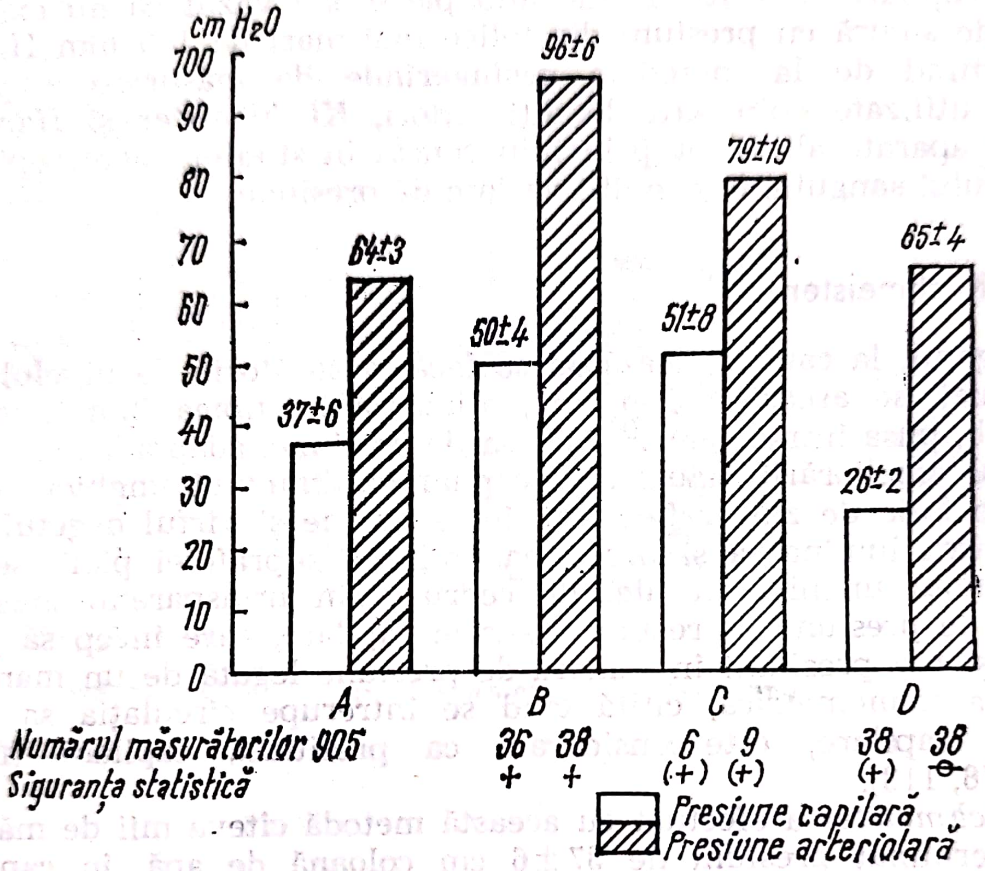


Fig. 115. — Gradul presiunii capilare şi arteriolare la individul sănătos şi în diferite forme de edem. A — sănătoşi ; *B* — edeme cardiace ; *C* — edeme nefritice ; D — edeme prin carenţă de proteine.

La nivelul aşa-zişilor „păianjeni" arteriali * ai pielii din afecţiunile hepatice cronice, s-a constatat o presiune arterială pînă la valori cuprinse între 80 şi 105 mm Hg, după decolarea epidermei prin ridicarea unei flictene de cantaridă (fig. 117). Valorile de la nivelul corneei corespund celor obţinute de *Stepanik* şi *Linnér*, cu aceeaşi aparatură. Avantajul examinării pe cornee constă în faptul că valorile presiunii arterelor, capilarelor şi venelor pot fi menţinute (54, 59, 95, 97, 98, 99, 125, 126, 127, 133).

---

* Steluţe vasculare (N. R.).

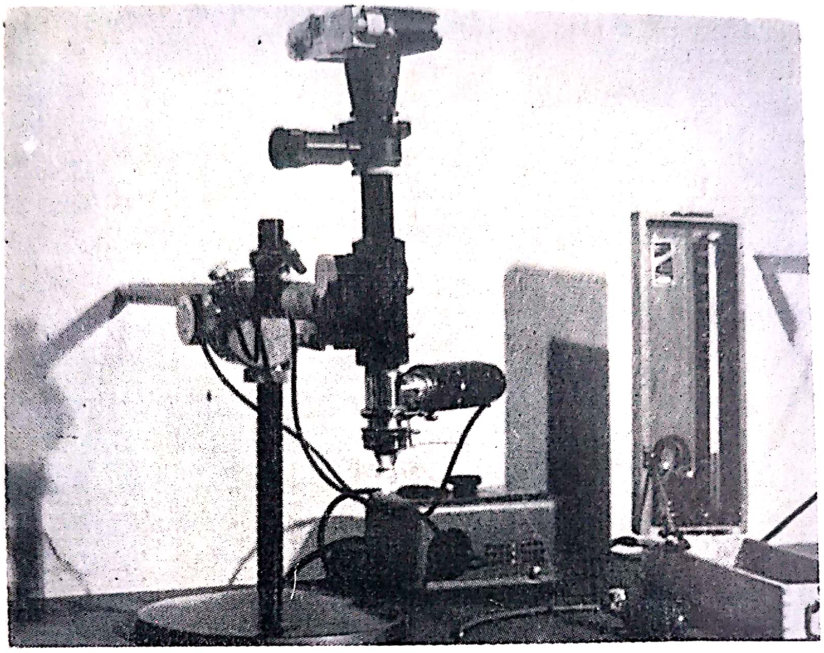


Fig. 116. — *Aparatul Harders pentru măsurarea presiunii capilare* (vezi descrierea în text).

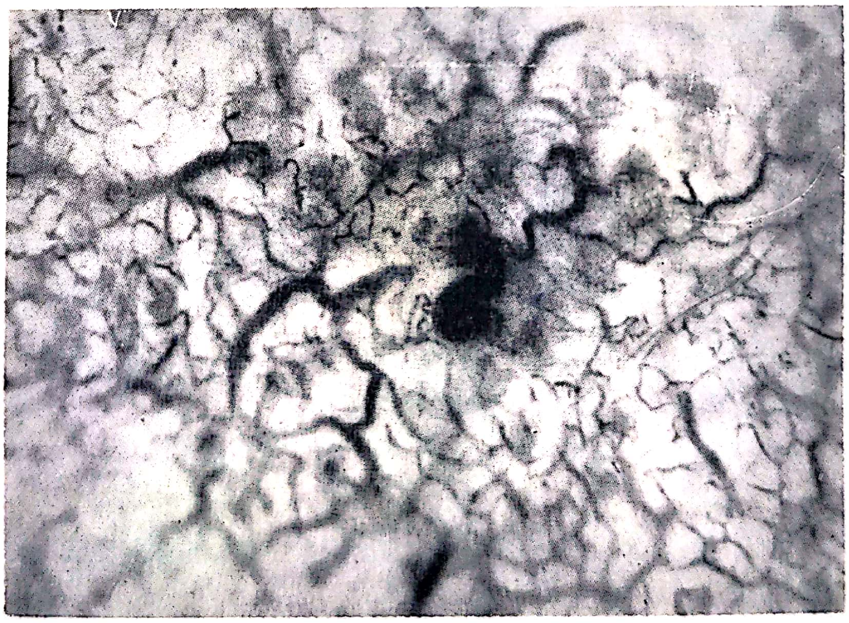


Fig. 117. — *„Păianjen“ arterial al pielii în ciroza ficatului.* Imagine obținută prin microscopie vitală după înlăturarea unei flictene de cantaridă.

Măsurători de presiune în căile circulației terminale prin puncție cu microcanule și micromanometrie

Irvin, ca și *Wiederhielm* și alți autori au făcut la animale de experiență puncții cu microcanule în segmente ale căilor circulatorii terminale. Microcanulele sînt conectate la electromanometre hipersensibile, care înregistrează curbele presiunilor din artere, arteriole, metarteriole, precapilare, capilare, postcapilare și venule. Aceste metode hipersensibile nu au fost utilizate în clinică pînă în prezent, dar promit să dea rezultate precise în cadrul unei instalații de cercetare, firește costisitoare (7, 72, 73, 74, 137, 139).

Pulsul capilar

Pulsul capilar, care poate fi observat în mod obișnuit în insuficiența aortică, în vasolabilitate, în hipertiroidism sau în alte stări clinice, efectuînd o ușoară presiune asupra unghiei sau asupra unui eritem cutanat provocat mecanic, corespunde, din punct de vedere microscopic, unor diferite fenomene, care — toate la un loc — sînt mai puțin vizibile decît oscilațiile pulsatile de umplere a căilor circulației terminale :

1. Devieri sincrone cu pulsul ale unui vas sau segment de vas, deplasări prin vecinătatea cu artere mari.
2. Modificări sistolice ale formei capilarelor, cu dilatarea crestei anselor, cel mai adesea fără oscilații decelabile ale diametrului.
3. Modificări pulsatile de calibru (se observă rar). La arterele periferice cu diametrul de 500 μ, au loc chiar diminuări pulsatile ale diametrului !
4. Modificări induse de puls ale conținutului arterelor (așa-numitul puls microcapilar, după *Parrisius* și *Boeckheler*).
5. Oscilații pulsatile de umplere a celor mai fine vase prin compresiune cu medii transparente (căpăcele de sticlă, microperniţe).

Acest din urmă fenomen corespunde cel mai mult cu ceea ce se înțelege, macroscopic, sub denumirea de puls capilar (fig. 118). Pentru a-l declanșa este necesară exercitarea unei compresiuni în zona presiunii diferențiale. Fenomenul nu survine niciodată spontan și este posibilă înregistrarea lui cinematografică (47).

Micrometria vaselor sanguine terminale

Micrometria cu ajutorul unui micrometru ocular etalonat, cu puterea de mărire cunoscută, prin observație directă sau prin interpretarea microfotogramelor, a fost deja amintită în legătură cu micoangiopatia diabetică și cu policitemia. În explorările de diagnostic funcțional al substanțelor farmacologice vasoactive, a fost mereu nevoie de metode de măsurare cu înregistrare, pe cît posibil, automată.

Wiederhielm a descris, în 1963, o metodă care permite o înregistrare continuă a diametrelor vaselor sanguine terminale. Într-o instalație de televiziune microscopică se produce un semnal electric care corespunde unității de timp necesar ca o rază electronică să atingă în treacăt, de-a curmezișul, un vas de sînge. Acest interval de timp este proporțional cu calibrul vasului. Metoda menționată, care permite și înregistrarea continuă simultană a valorilor de presiune și a diametrelor, a fost utilizată pînă în prezent numai în laborator, dar poate fi folosită ca atare și în condiții clinice. Astfel, devin posibile în explorările de diagnostic funcțional și aprecierea acțiunilor farmacologice (adrenalină, noradrenalină, angiotensină, mecolil, serotonină, histamină, hipofizină etc.), care pînă în prezent au fost decelate cinematografic, dar nu printr-o înregistrare continuă (136).

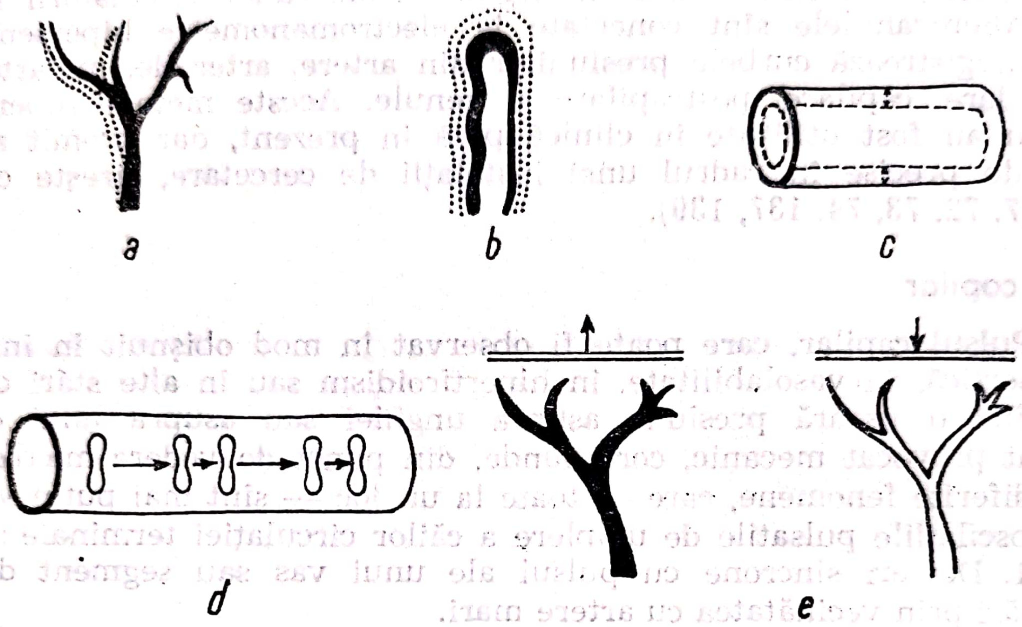


Fig. 118. — Puls microcapilar.
a — deplasare pulsatilă a unui vas sau a unui arbore vascular ; *b* — deformare pulsatilă a unei anse capilare, cu dilatarea vîrfului ansei ; *c* — oscilații pulsatile ale diametrului ; *d* — modificări pulsatile ale vitezei conținutului vasului ; *e* — oscilații pulsatile de umplere la compresiune în limita presiunii diferențiale.

Valorile irigației sanguine în căile circulației terminale

În scopul obținerii unui diagnostic funcțional, nu poate fi omisă aprecierea cantitativă privind valorile variabile ale perfuziei sanguine în teritorii circumscrise ale căilor circulației terminale. Pentru aceasta, există în prezent diferite metode mecanice electrice, fotometrice, termometrice și cu izotopi.

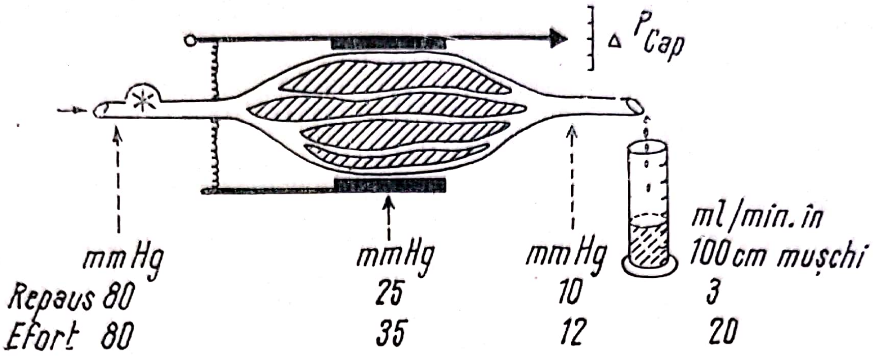

Δ P_Cap
mmHg
Repaus 80
Efort 80
mmHg
25
35
mmHg
10
12
ml/min. în
100 cm mușchi
3
20

Fig. 119. — Principiul instalației de măsurare pentru cercetarea relației dintre presiunea capilară și intensitatea curentului în musculatura scheletului. Irigația sanguină totală se măsoară în arterele aferente sau în venele eferente, în timp ce modificările irigației sanguine se decelează în masa capilarelor, prin înregistrarea modificărilor pe care le suferă presiunea capilară integrată.
[Din : *Schroeder, W.:* Z. Kreisl. Forsch. 53 (1964), 47].

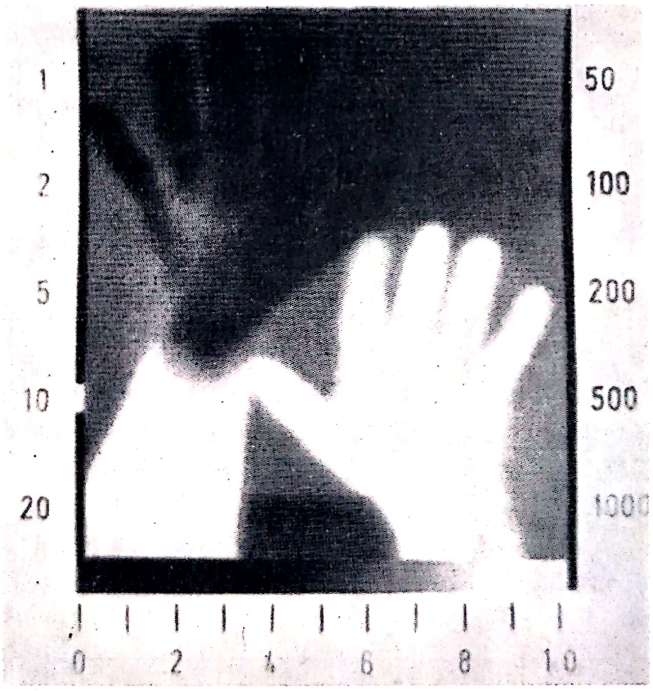

1
2
5
10
20
50
100
200
500
1000
0
2
4
6
8
10

Fig. 120. — Diminuarea cantității de căldură radiată (în negru) a mîinii, după cufundarea acesteia, timp de un minut, în apă la temperatura de 4°, într-un sindrom de aglutinare la rece. Spre deosebire de persoanele sănătoase, revenirea completă la normal a radiației căldurii a avut loc abia după 15 minute (cercetări proprii cu aparatul de termoviziune „AGA“).

Măsurarea așa-numitei presiuni capilare integrate prin metoda Schroeder

Totalitatea sîngelui, care pătrunde într-un teritoriu din musculatura scheletului și care îl părăsește, nu reprezintă un indicator utilizabil pentru aprecierea perfuziei sanguine capilare nutritive, deoarece trebuie efectuată o măsurătoare în masa capilarelor adevărate.

O manșetă flexibilă din metal se aplică în jurul antebrațului sau al moletului. Cu ajutorul unui dispozitiv de măsurat presiunea, adaptat la manșetă, se creează, prin reducerea circumferinței, o presiune de 35 mm Hg care corespunde întrucîtva presiunii capilare. În același timp, capilarele, venulele și venele sînt destinse, astfel încît, din această clipă, modificările presiunii din interiorul masei capilarelor pot fi înregistrate pe dispozitivul de măsurat presiunea. Cînd rezistența circulatorie este constantă, creșterea presiunii trebuie să fie proporțională cu creșterea intensității curentului (fig. 119).

Modificările de presiune înregistrate pe această cale oferă posibilitatea măsurării irigației sanguine a țesutului situat sub manșetă, inclusiv a pielii. Deoarece în teritoriul studiat pielea nu constituie totuși o componentă esențială, rezultatul măsurătorii poate fi considerat, în esență, reprezentativ pentru irigația nutritivă musculară (16, 119).

În ceea ce privește capacitatea de informare a metodei, trebuie să se țină seama de faptul că, totuși, nu pot fi măsurate valorile absolute ale irigației sanguine, ci numai modificările de irigație survenite în condiții fiziologice și farmacologice (medicamente vasoactive, travaliu, hiperemie reactivă etc.).

Termografia infraroșie

Lawson a făcut, în 1957, o expunere cu privire la utilizarea clinică a așa-numitelor „aparaturi de sensibilitate termică“, care au fost concepute inițial în scopuri militare și tehnice. Principiul acestei metode constă în aceea că impulsurile radiațiilor termice ale unei părți din suprafața corpului, trecute printr-un sistem optic de lentile sau de oglinzi, acționează asupra unei celule speciale, de exemplu o celulă de antimoniat de indiu, care este răcită cu azot lichid, și se transformă într-o teleimagine cu ajutorul unui sistem electronic extrem de sensibil. Această metodă, care nu este identică cu fotografia infraroșie, nu pretinde nici o intervenție asupra organismului examinat, deoarece este vorba de vizualizarea și măsurarea căldurii de radiație pe care o cedează corpul.

Cu ajutorul acestei metode pot fi aflate creșterile sau diminuările locale ale căldurii de radiație, grație cărora se pot înregistra modificările locale ale perfuziei sanguine terminale. Absența căldurii de radiație în teritoriile ischemice, oarecum în tulburările periferice de irigație sanguină de origine funcțională sau organică, creșterea radiației infraroșii în zonele modificate inflamator sau tumoral, ca de exemplu în carcinoamele mamare, reprezintă aspecte clinice tipice. Este în curs de cercetare interpretarea care poate fi dată din punct de vedere al diagnosticului funcţional, în special în ceea ce priveşte acţiunea medicamentelor. Astfel, de exemplu, pot fi urmărite evoluţia spontană şi efectele farmacologice în sindromul Raynaud (fig. 120) sau s-a putut pune în evidenţă reacţia patologică a irigaţiei sanguine la nivelul articulaţiilor în poliartrita cronică primară (2, 3, 14, 18, 19, 63, 64, 92, 93; 94; 141, 145).

Metode fotometrice

Aparatul „Ciclop", foloseşte reflectarea luminii verzi; din intensitatea acestei reflectări se pot trage — pe cale fotometrică — concluzii privitoare la saturarea cu oxigen a sîngelui şi la umplerea capilarelor. Reflectarea luminii verzi se accentuează cînd în teritoriul examinat creşte conţinutul de oxihemoglobină; în caz contrar, reflectarea diminuă.

Această metodă nu permite măsurarea valorilor absolute ale irigaţiei, ci numai stabilirea valorilor relative, care sînt influenţate atît de variaţiile saturării cu oxigen, cît şi de umplerea capilarelor şi de proprietăţile tegumentului supraiacent. Aparatul „Ciclop", după *Brinkmann,* firma Delft (Olanda) (118 *a*).

Diagnosticul funcţional al căilor circulaţiei terminale dinspre partea tisulară

Metodele cele mai importante de diagnostic funcţional pentru a aprecia comportamentul părţii tisulare sînt: determinarea timpului de resorbţie a papulei şi cercetarea *clearance*-ului tisular cu izotopi radioactivi.

Determinarea timpului de resorbţie a papulei prin metoda McClure şi Aldrich (104)

Cu această probă funcţională, se pot trage concluzii cu privire la presiunea interioară a ţesuturilor şi la circulaţia din interstiţiu, mai ales în regiunile subcutanate. Tehnica propusă de *McClure* şi *Aldrich,* în 1923, modificată ulterior de numeroşi cercetători, este în prezent eclipsată de procedeele moderne de cercetare cu substanţe radioactive, mult mai sensibile şi mai grăitoare (104).

Pe antebraţ sau pe coapsă, se face o papulă (bulă de edem) intradermică cu 0,1 sau 0,2 ml dintr-o soluţie salină fiziologică, notîndu-se momentul în care papula nu mai este palpabilă. Totuşi, deoarece în anumite cazuri este foarte greu să se indice exact, prin palpare, timpul de resorbţie a papulei, metoda nu este satisfăcătoare pentru aprecierea exactă a comportamentului ţesutului în caz de edem.

Potrivit determinărilor noastre, efectuate cu o bulă de edem, obținută prin injectarea intradermică de soluție salină fiziologică, timpul normal de resorbție este de 27±1,5 minute. În diferite afecțiuni, mai ales cele în care există o tendință la edem, s-a semnalat o scurtare evidentă a acestui timp (fig. 121).

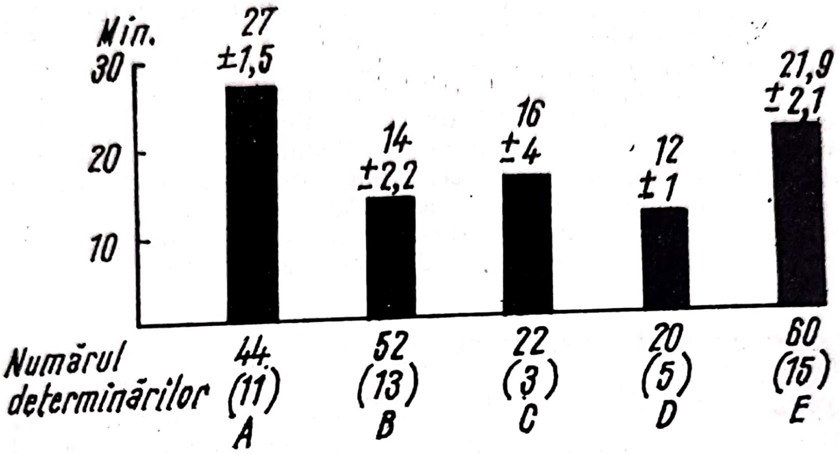


Fig. 121. — Determinarea resorbției bulei de edem prin metoda McClure și Aldrich (după Küchmeister și Piel).
A — sănătoși ; B — carențați alimentar ; C — nefroze ; D — cardiaci decompensați ; *E* — boli infecțioase.

Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{24}Na

Cu tehnica veche, se putea determina numai timpul de resorbție a papulei intradermice. Între timp, metoda a fost transformată prin utilizarea izotopilor și făcută propice pentru măsurători mai exacte. O astfel de transformare a fost reclamată de necesitatea de a obține rezultate mai exacte și de a le sustrage subiectivității rezultată din impresia palpatorie. La început, s-a utilizat mai ales sodiu radioactiv în soluție salină fiziologică. Viteza de resorbție a fost determinată cu contorul Geiger-Müller, după administrare intra- sau hipodermică, prin măsurarea scăderii activității (118). Astfel, se poate urmări resorbția depozitului de sare radioactivă, chiar din straturile tisulare mai profunde (81, 117, 118).

Concentrația de toleranță pentru izotopul ^{24}Na este de 0,65 μCi pentru fiecare kilocorp. Presupunînd o repartiție stabilă și omogenă în corp, la această concentrație acțiunea dozei internaționale de toleranță (120), de 0,05 rep./zi, nu este depășită în nici o regiune a acesteia de radiația ionizantă totală emisă. Activitatea celor 0,25 ml de soluție salină fiziologică injectați este de maximum 15 μCi, deci aproximativ o treime din cantitatea maximă permisă pentru un om cu greutatea de 70 kg. Profunzimea injecției subcutane este de 5 mm. Se pune un preț deosebit pe evitarea refluării unei picături de lichid prin traiectul de puncție, care ar putea să contamineze radioactiv suprafața pielii.

Pentru măsurare, se utilizează un contor de raze gamma și un amplificator de impulsuri cu demultiplicator zecimal. Pentru diafragmarea unui fascicul definit de raze, se utilizează un diafragm cilindric din plumb, cu un diametru de 13 cm și o lungime de 10 cm, prevăzut cu un orificiu axial cu raza de 0,75 cm. Grație acestui ecran, se obține o diafragmare puternică, cu toată puterea de penetrație a cuantelor gamma macroergice de ^{24}Na. Cu ajutorul unui bec incandescent, așezat în orificiu, se realizează un dispozitiv de țintire, care ușurează fixarea locului de injectare. Impulsurile înregistrate se citesc prin numărare continuă, la intervale de 60 de secunde. Valorile activității (numărul de impulsuri pe fiecare minut) se convertesc în funcție de timp în indici semilogaritmici, pentru stabilirea grafică a timpului de înjumătățire a resorbției, după corectare în raport cu efectul zero, puterea de diluare și dezintegrarea radioactivă a ^{24}Na. Pentru realizarea unei precizii suficiente este necesară desfășurarea tuturor punctelor măsurate, din care să se aleagă cele exacte, care prezintă devierile minime.

Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{131}

În scopul obiectivării funcției capilare se măsoară continuu, și aici, scăderea intensității radiației dintr-un depozit subcutanat de substanță radioactivă. După ce s-au înlăturat influențele parazite dietetice și medicamentoase și după ce pacientul a stat culcat timp de 20 de minute într-o încăpere cu temperatură constantă, se injectează subcutanat 20 μCi de Na^{131}I fără purtător, la 4 cm lateral de șanțul deltoidopectoral stîng și la 4 cm sub marginea claviculei (76).

Valoarea pH-ului și cantitatea de lichid se mențin constante la 7,5 respectiv 0,3 ml. La măsurătoarea scintigrafică se obține o suprafață circulară cu diametrul de 4 cm. Se poate stabili un indice la fiecare 2 minute. Înregistrarea se efectuează pe o zonă cutanată de 1 cm. Timpul de înjumătățire a *clearance*-ului indică timpul în care radioactivitatea scade la jumătate din valoarea inițială. La 10 pacienți în vîrstă de 68—88 de ani s-a constatat că *clearance*-ul ^{131}I este individual constant într-un interval de timp mai mare. Și în această metodă, există un procedeu pentru aprecierea cantitativă a funcției capilarelor (*clearance-factor*) (*Krebs și Ernst*).

Cercetarea clearance-ului tisular cu ^{133}Xe și ^{85}Kr

Deoarece ^{24}Na și ^{131}I nu difuzează liber prin membranele celulare, gazele inerte lipofile ca kryptonul și xenonul, pentru care membranele celulare nu constituie obstacole în calea difuzării, reprezintă indicatori mai buni ai gradului de irigație sanguină locală, decît sodiul și iodul radioactiv.

Cercetările comparative efectuate de *Lassen* au arătat o superioritate evidentă a utilizării ^{133}Xe. Afară de aceasta, datorită eliminării rapide prin plămîni, nu s-a constatat, cu ocazia utilizării ^{133}Xe și ^{85}Kr, nici măcar vreo tulburare a recirculației. Prin injectare locală, se poate determina gradul de irigație sanguină în musculatura scheletului sau în cea uterină, în ficat, piele și rinichi. Alte avantaje constau în faptul că gazele inerte, grație difuzării lor rapide în atmosfera înconjurătoare, nu contaminează radioactiv suprafața exterioară a acului sau a

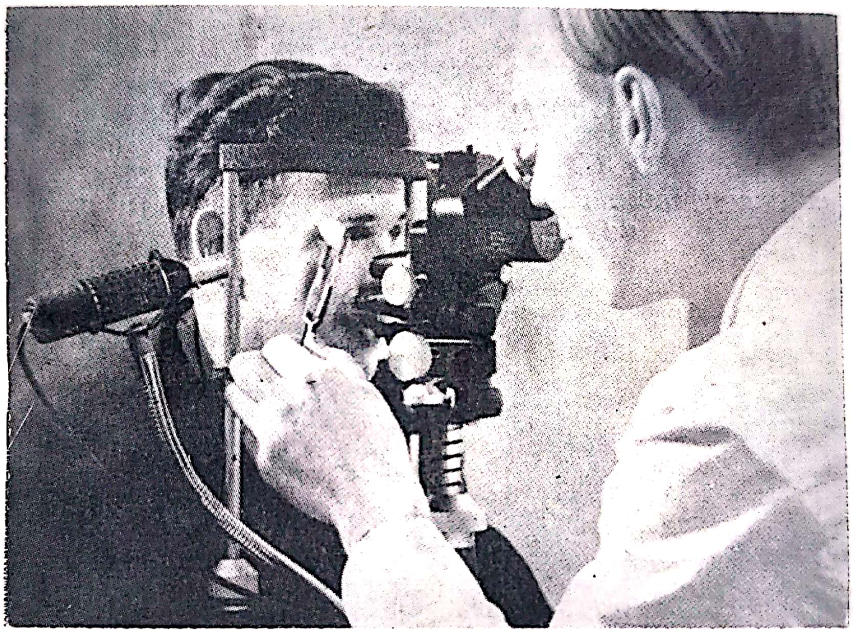


Fig. 122. — Efectuarea testului conjunctival la rece în sindromul de aglutinare la rece (vezi descrierea în text).

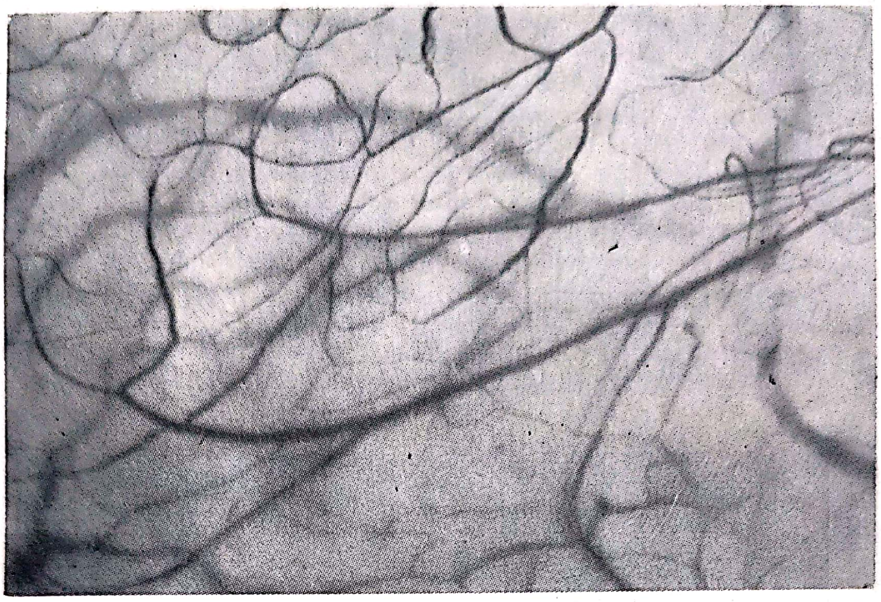


Fig. 123. — Testul conjunctival la rece în sindromul de aglutinare la rece. Înainte de aplicarea locală a gheții.

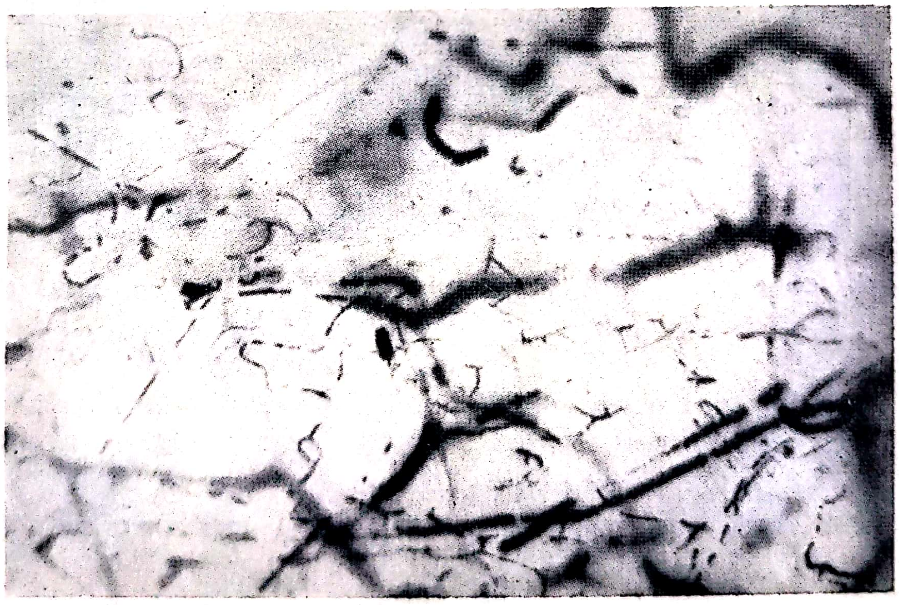


Fig. 124. — Același teritoriu vascular al conjunctivei oculare, după aplicarea gheții timp de 30 de secunde. Importantă aglutinare la rece intravasculară reversibilă a hematiilor.

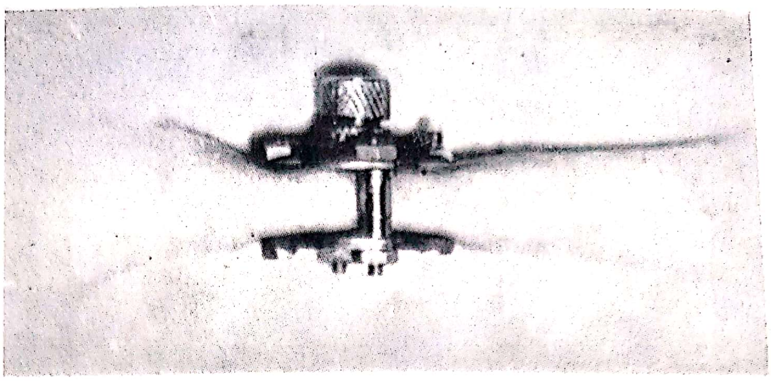


Fig. 125. — Cameră de titaniu implantată într-un lambou cutanat pe antebraț, după metoda *Brånemark.*

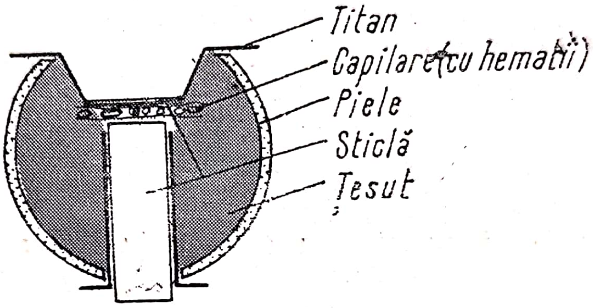

Titan
Capilare (cu hematii)
Piele
Sticlă
Țesut

Fig. 126. — Principiul camerei de titaniu.

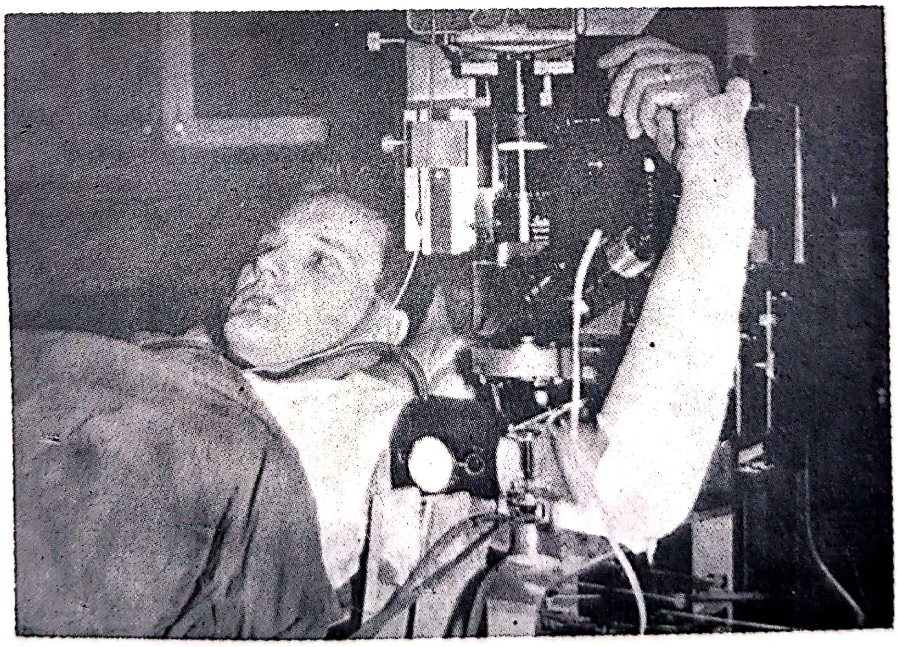


Fig. 127. — Desfășurarea examinării microscopice cu metoda camerei a lui Brånemark. Camera se află între condensatorul special și optica microscopului intravital mare, construit de firma „E. Leitz", Wetzlar.

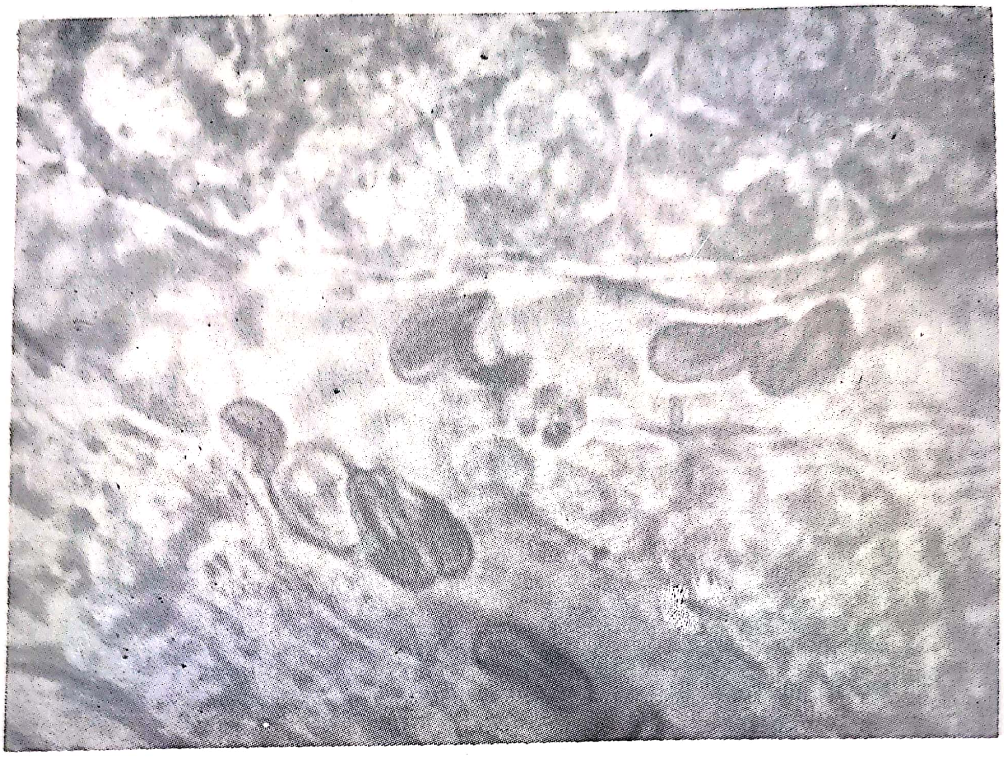


Fig. 128. — Fotografia luată cu camera de titaniu (om: aproximativ 2 000 ×). Ramificarea unui capilar regenerat. Plasticitatea hematiilor și a celulelor endoteliale este evidentă (după *Brånemark).*

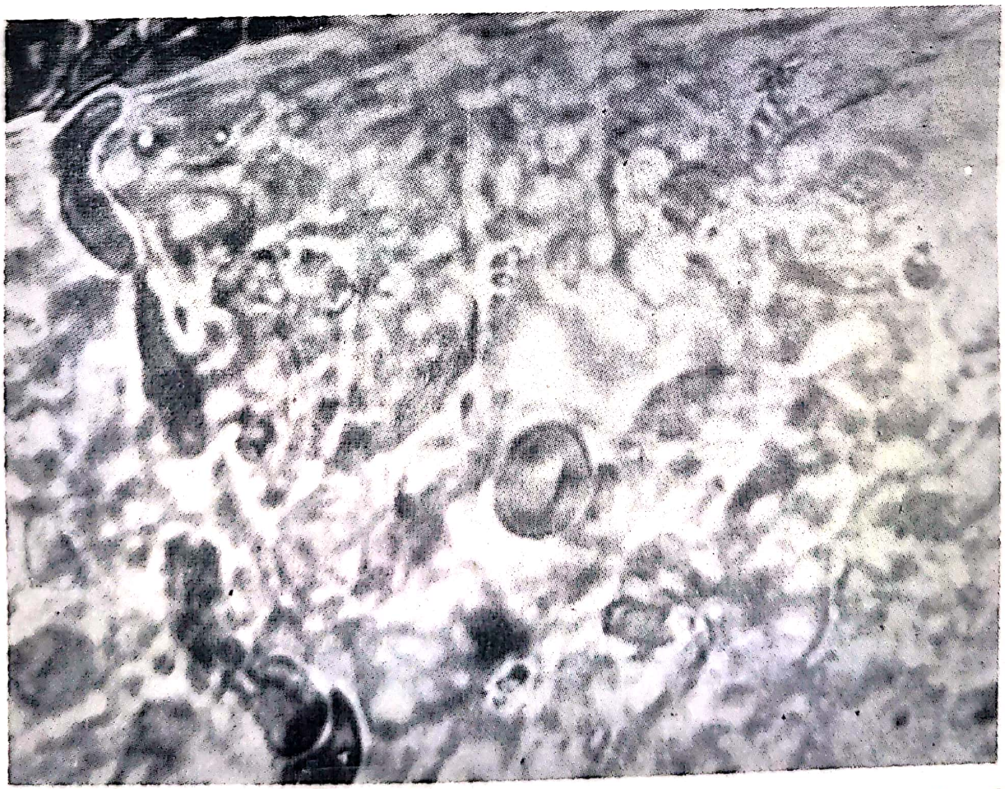


Fig. 129. — Fotografia luată cu camera de titaniu (om: aproximativ 2 000 ×). În mijloc o hematie discoidală biconcavă. În stînga sus, hematii mult alungite la trecerea printr-un traseu capilar îngust (după *Brånemark).*

pielii. Apoi, duritatea mică a radiației gamma facilitează tehnica utilizării în laborator a indicatorului. Nu există pericolul unei contaminări a contoarelor și a aparatelor din laborator (90, 91). Energia scăzută a radiației și eliminarea rapidă din corp constituie o solicitare esențială mai mică la iradiere decît cu ^{24}Na. La doze de 50 µCi de ^{133}Xe, doza-gonade este de 0,04 mrad, în timp ce aceeași doză de ^{24}Na corespunde unei doze-gonade de aproximativ 100 mrad. Potrivit afirmației lui *Lassen,* cel mai mare avantaj constă în faptul că, spre deosebire de ^{24}Na, utilizarea clinică a ^{133}Xe permite o decelare mai clară a irigației sanguine scăzute a extremităților. Pentru detaliile tehnice, se vor consulta publicațiile originale citate (82, 90, 91, 96, 111, 115).

Testul conjunctival la rece în aglutinarea la rece (Harders)

O aglutinare la rece reversibilă, intravasculară, a sîngelui poate fi pusă în evidență cu ajutorul unei metode-test pe conjunctiva umană.

Așa-numitele aglutinine la rece, care electroforetic migrează în zona beta-globulinelor și care prezintă caracterul macroglobulinelor, prezintă la indivizii sănătoși titruri pînă la 1 :16.

Apariția acestora după pneumonii virale reprezintă un argument de valoare în diagnosticul diferențial. Aglutinine la rece simptomatice survin în diferite boli ale sistemului limfoplasmacelular. Aglutinine la rece „idiopatice“, apar uneori în titruri extraordinar de ridicate și determină simptome grave prin aglutinarea intravasculară a hematiilor, declanșată de frig. Aglutinarea este reversibilă și are lor atît *in vitro,* cît și în sîngele circulant, la răcirea zonelor de așa-numită amplitudine termică, dispărînd apoi după reîncălzirea acestora.

Simptomele bolii cu aglutinine la rece

1. Piele marmorată, acrocianoză
2. Sindrom Raynaud *„e vitio sanguinis“*
   Acrogangrenă, mutilare, ulcere ale gambelor
3. Inhalarea aerului rece și ingerarea alimentelor reci declanșază : dispnee la rece, edeme ale mucoaselor, ulcere gastrice, pneumonii
4. Tromboembolii
5. Purpură, epistaxis, hemoragii gingivale
6. Hemoglobinurie la rece, „anemie de iarnă“, icter hemolitic
7. Simptome „alergice“ : edem la rece, urticarie la rece, „astm“ la rece
8. Șoc la rece (hidrocutare), comă

Cu ajutorul unei pensete cu cîrlige, autodirijată, se aplică o bucățică de ghiață, timp de 30 de secunde în unghiul temporal al conjunctivei, pacientul fiind pus să privească într-o parte, pînă la apariția unei senzații de tensiune oculară. Imediat după aceea, se efectuează examenul microscopic al vaselor, cel mai bine cu un stereomicroscop binocular de tipul Greenough, fabricat de firma „Leitz“ (fig. 122). În prezența aglutininelor la rece în titruri puțin peste 1 :256, se produce o aglutinare intravasculară masivă a hematiilor, durînd uneori doar cîteva secunde, cu suprimarea completă a circulaţiei. Aglutinatele sînt separate prin zone de plasmă lipsite de hematii (fig. 123 şi 124).

O reacţie similară poate să aibă loc în prezenţa crioglobulinelor sau macroglobulinelor. Corespunzător, în crio- sau macroglobulinemii pot să survină simptome clinice asemănătoare, care sînt puse pe seama unei conglomerări intravasculare reversibile a hematiilor. Cu testul conjunctival la rece, nu se poate face o determinare a titrului ; din această cauză, se impune în orice caz un examen serologic şi chimic al sîngelui. Metoda este propice pentru recunoaşterea acestei forme speciale de boală prin expunere la frig. Această metodă ar trebui folosită înainte de a se trece la utilizarea oricărui procedeu de răcire, mai ales în scop medical, ca de exemplu narcoza cu hipotermie (45).

Metode speciale de explorare a căilor circulaţiei terminale

Majoritatea metodelor clinice utilizate pînă în prezent pentru examenul microscopic al capilarelor sufereau atît prin subiectivitatea interpretării, cît şi prin calitatea optică necorespunzătoare, din cauza folosirii exclusive a microscopiei prin luminare directă. Cu posibilităţile de pînă acum de a putea rezolva, în cazurile optime, între limitele de 10 şi 2 μ, comportarea elementelor sanguine izolate în torentul circulator nu putea fi observată, în condiţii apropiate de cele experimentale, decît foarte rar. Apoi, în cadrul utilizării clinice, se puteau pune în evidenţă, fotografic sau cinematografic, numai fenomenele generale ale curentului, calibrul vaselor şi conglomeratele celulare. Pentru interpretarea comportamentului în curentul circulator al elementelor izolate din sînge, de exemplu deformarea hematiilor, rigiditatea sau marginarea leucocitelor, circulaţia trombocitelor sau chiar a chilomicronilor, este nevoie de o modificare esenţială a sistemului de investigare.

Metoda camerei după Brånemark

Într-un lambou de piele, realizat în prealabil printr-o intervenţie plastică, se implantează o cameră transparentă, graţie căreia se pot efectua luminarea condensatorului şi microscopia transparentă a unor straturi de ţesut conjunctiv de regenerare, groase de 20—50 μ, cu capilare izolate (fig. 125 şi 126). Această metodă permite, în primul rînd, o analiză obiectivă a comportamentului intravascular al celor mai fine particule (fig. 127).

Prepararea deosebit de laborioasă, timp de cîteva săptămîni, a zonei de examinat este mai mult decît compensată prin rezultatele inegalabile privind cele mai fine amănunte ale funcţiei capilarelor (fig. 128 şi 129). Comportarea capilarelor izolate, de exemplu faţă de stimuli farmacologici sau în cursul hiperlipemiei alimentare, poate să fie astfel urmărită prin măsurare, la om, în legătură cu diagnosticul funcțional (8, 9, 12, 15).

„Hypodermic microscope"

Punerea în evidență a sectoarelor vasculare hipodermice sau a altor țesuturi situate mai profund poate fi realizată cu microscopul construit de *Long*, care utilizează o canulă de puncție, care are inclusă o optică fibrilară. Diametrul interior al unui astfel de sistem este de 0,81 mm. Iluminarea se face în interiorul canulei de puncție, printr-un fascicul de fibre de sticlă ; un ocular special corectează deformarea imaginii determinată de oblicitatea fasciculului de fibre față de vîrful canulei.

Capacitatea optică a sistemului de a deosebi izolat două repere este de circa 10 μ. Sînt posibile măriri de 200—400 ×. Posibilitățile clinice de utilizare sînt numeroase, dar importanța pentru diagnosticul funcțional nu poate fi încă prevăzută (100, 101, 102).

Observații finale

Numărul și valoarea metodelor de explorare pentru diagnosticul funcțional al căilor circulației terminale au cunoscut în ultimii ani un avînt neobișnuit. Totuși, mai există și alte zone ale microcirculației, mai ales în domeniul organelor interne, care sînt încă inaccesibile unei explorări de diagnostic funcțional. Deoarece studiul acestui domeniu vascular este, potrivit părerii noastre, deosebit de important, au fost aplicate unele procedee, a căror valoare în cercetarea științifică este de necontestat, dar care, cel puțin în prezent, au o utilizare limitată în medicina clinică. Nouă ni s-a părut că este de dorit să procurăm celor interesați premisele pentru explorări speciale de diagnostic funcțional.

Bibliografie

1. *Aschheim, E.:* Determination of vascular permeability. Nature 201 (1964), 1291—1292.
2. *Barnes, R. B.:* Thermography. Ann. N. Y. Acad. Sci. 121 (1964), 34—48.
3. *Barnes, R. B., J. Gershon-Cohen, E. E. Brueschke, J. D. Haberman:* Application of thermograhy to clinical Medicine. Med. biol. I11. 14 (1964), 175—183.
4. *Barnett, O., W. D. Jackson:* Measurement of instantaneous blood flow. Progr. cardiovasc. Dis. 5 (1963), 543—556.
5. *Bartelheimer, H.:* Die fraktionierte Gewebssaftuntersuchung als Modell zur Beobachtung extrazellulärer Stoffwechselabläufe. În: Kapillaren und Interstitium, sub red. Bartelheimer, H., H. Küchmeister. Thieme, Stuttgart 1955.

5a. *Barteilheimer, H., W. Schwartzkopff :* Franktionierte Gewebssaftuntersuchung, V. Mitt : Vergleichende quantitative und elektrophoretische Eiweissbestimmungen bei Normo-, Hypo- und Hyperproteinämien. Z. ges. exp. Med. 122 (1954), 478—496.

6. *Basler, A. :* Über die Blutbewegung in den Kapillaren. Pflügers Arch. ges. Physiol. 171 (1918), 134—145.

7. *Bloch, E. H. :* Low-compliance pressure gauge. Meth. med. Res. 11 (1966), 190—194.

8. *Brånemark, P.-I. :* Considerations on new fields and new methods of vital microscophy. Bibl. anat. 1 (1961), 38—45.

9. *Brånemark. P.-I. :* Intracapillary behavior of the blood. Bibl. anat. 4 (1964), 491—495.

10. *Brånemark. P.-I. :* The contribution of microscopes to the study of living circulation : Contributions and limitations of refined classic methods. J. roy. micr. Soc. 83 (1964), 29—35.

11. *Brånemark. P.-I. :* Experimental bionicroscopy. Bibl. anat. 5 (1965), 51—55.

12. *Brånemark, P.-I., H. Harders :* Intravital analysis of microvascular from and function in man. Lancet 1963/II, 1197—1199.

13. *Brånemark, P-I., I. Jonsson :* Determination of the velocity of corpuscles in blood capillaries. Bioheology 1 (1963), 143—146.

14. *Brånemark, P.-I. :* Die Infrarot-Thermographie in der Klinik. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 961—962.

15. *Brånemark, P.-I., K. Aspegren, U. Breine :* Microcirculatory studies in man by high resolution vital microscopy. Angiology 15 (1964), 329—332.

16. *Bremer, F. W. :* Bestimmung der Muskeldurchblutung durch Messung von Änderungen des integrierten Kapillardrucks. Bibl. anat. 4 (1964), 385—388.

17. *Brown, D. M., R. D. Robson :* Effect of anti-inflammatory agents on capillary permeability and edema formation. Nature 202 (1964), 812—813.

18. *Cade, C. M. :* Strahlungswärme in der medizinischen Diagnostik. Med. Mschr. 16 (1962), 171—173.

19. *Cade, C. M. :* High-speed thermography. Ann. N. Y. Acad. Sci. 121 (1964), 71—79.

20. *Copley, A. L., G. W. Scott Blair :* Hemorheology. An introduction. Bibl. haemat. 13 (1962), 6—23.

21. *Copley A. L. :* Capillary permeability versus fragility and the significance of fibrin as a physiologic cement of the blood vessel wall. Bibl. anat. 4 (1964), 3—19.

22. *Copley, A. L. :* Capillary permeability, capillary incontinence, compaction stasis, and basement membrane breakdown. Bibl. anat. 7 (1965), 148—155.

23. *Davis, E. :* Clinical method for measuring capillary blood pressure and its application in hypertension. Arch. intern. Med. 91 (1953), 715—720.

24. *Davis, E., S. Ben-Hador, J. Landau :* Vasomotion in health and disease. Bibl. anat. 4 (1964), 195—200.

25. *Davis, M. J., A. L. Lorincz :* An improved technic for capillary microscopy of the skin. J. invest. Derm. 28 (1957), 283—290.

26. *Davis, M. J., J. C. Lawler :* The capillary circulation of the skin. Arch. Derm. 77 (1958), 690—703.

27. *Demis, D. J., M. J. Davis, J. C. Lawler :* A study of the cutaneous effects of serotonin. J. invest. Derm. 34 (1960), 43—49.

28. *Demis, D. J., J. G. Zimmer, P. J. Verhonick, P. M. Catalano :* The pharmacology of human skin. J. invest. Derm. 39 (1962), 419—429.

29. *Demis, D. J., J. G. Zimmer :* Physiologic and morphologic microcirculatory responses in humans. Bibl. anat. 7 (1965), 423—428.

29. a. *Ditzel, J., R. Camerini-Davalos :* Reversibility of venular dilatation and congestion in diabetic subjects over a period of hours. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 97 (1958), 475—477.

Aparatul respirator

de W. BOLT, Köln

Diagnosticul funcțional clinic al respirației a dobîndit o importanță practică tot mai mare în afecțiunile pulmonare și cardiace, grație lucrărilor de pionierat ale lui *Brauer* (70—72), *Knipping* (222—235), *Cournand* (106—199), *Rossier* (346—352), *Comroe* (98—104) și ale școlilor acestora. El completează diagnosticul nosologic și își propune să elucideze mecanismele, deseori complexe, ale tulburărilor funcționale și

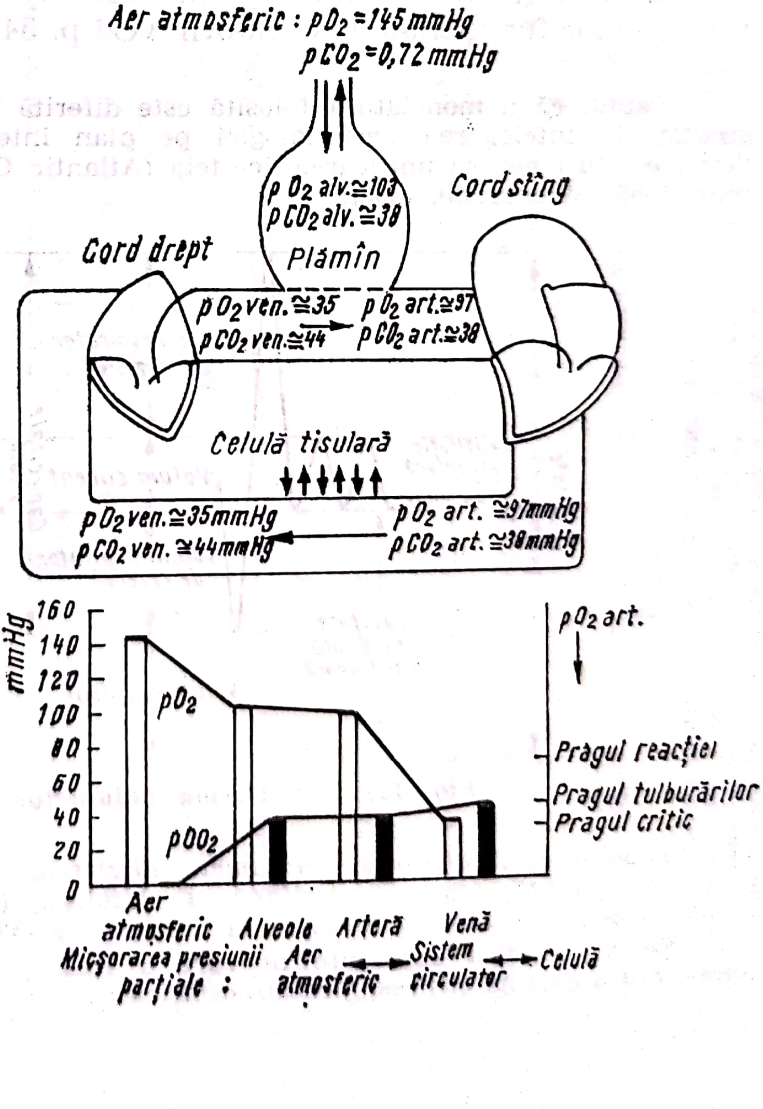

Aer atmosferic : pO2 ≈ 145 mmHg
pCO2 ≈ 0,72 mmHg
pO2 alv. ≅ 103
pCO2 alv. ≅ 38
Plămîn
Cord stîng
Cord drept
pO2 ven. ≅ 35
pCO2 ven. ≅ 44
pO2 art. ≅ 97
pCO2 art. ≅ 38
Celulă tisulară
pO2 ven. ≅ 35 mmHg
pCO2 ven. ≅ 44 mmHg
pO2 art. ≅ 97 mmHg
pCO2 art. ≅ 38 mmHg
mmHg
160
140
120
100
80
60
40
20
0
pO2
pCO2
pO2 art.
Pragul reacției
Pragul tulburărilor
Pragul critic
Aer atmosferic
Alveole
Arteră
Venă
Micșorarea presiunii parțiale :
Aer atmosferic
Sistem circulator
Celulă

Fig. 130. — Presiunea parțială a oxigenului (pO_2) *și cea a bioxidului de carbon* (p_2CO_2) *în aerul atmosferic, în aerul alveolar și în sînge, în condiții de repaus (schemă).*

să stabilească mărimea deficitelor funcţionale existente, prin definirea cantitativă a limitelor funcţionale ale sistemului cardiopulmonar. Pe lîngă problemele puse de practica medicală curentă, este vorba de probleme, pe care le ridică în special clinicile de cardiologie şi pneumologie, medicina muncii, chirurgia toracică şi cea a vîrstnicilor, expertiza medicală, precum şi terapeutica sportivă [vezi *Knipping, Bolt, Valentin, Venrath* (231)]. Examenul clinic general, a cărui importanţă principală nu mai este cazul să fie subliniată, va preceda, în toate cazurile, explorarea funcţională.

Date de fiziologie şi fiziopatologie

Mărimi funcţionale ale respiraţiei (nomenclatură şi standardizare)

Presiunea parţială a oxigenului (pO_2) şi *presiunea parţială a bioxidului de carbon* (pCO_2 au valori normale redate sub formă de schemă în fig. 130. Fig. 131 prezintă, sub forma unui grafic, o privire generală asupra diferitelor volume pulmonare (pentru valorile teoretice ale constantelor funcţionale respiratorii, vezi p. 540—547).

Faptul că nomenclatura folosită este diferită în funcţie de ţări a determinat greutăţi în înţelegerea terminologiei pe plan internaţional ; în acest sens s-au depus eforturi pentru unificarea acesteia (Atlantic City, 1950 ; Paris, 1954 ; Luxemburg, 1955 ; Wiesbaden, 1956).

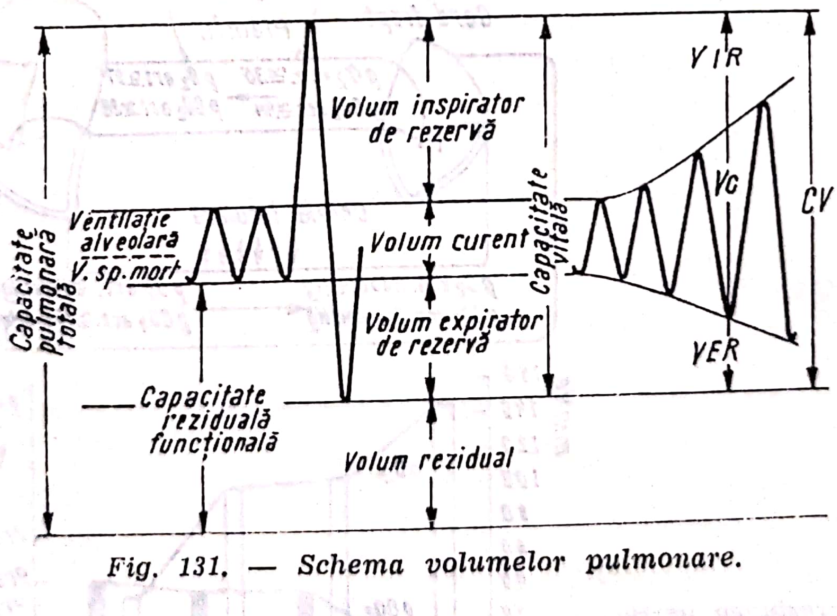

Capacitate pulmonară totală
Ventilaţie alveolară
V. sp. mort
Volum inspirator de rezervă
Volum curent
Volum expirator de rezervă
Capacitate vitală
Capacitate reziduală funcţională
Volum rezidual
VIR
VC
CV
VER

Fig. 131. — Schema volumelor pulmonare.

Tabelul LIV prezintă *sinonimele diferitelor volume pulmonare* în limbile germană, engleză, franceză, italiană şi olandeză, în conformitate cu propunerile făcute la Sesiunea Montanunion de la Luxemburg (53).

Se vor indica condiţiile în care a fost efectuată investigaţia, în special temperatura gazului şi presiunea atmosferică.

TABELUL LIV

Privire generală asupra denumirilor internaționale ale volumelor pulmonare (după **Bolt** și colab. 53)

	Terminologia germană	Terminologia franceză *(1)*	Terminologia italiană	Terminologia olandeză	Terminologiaanglo-americană *(2)*
Volum curent	Atemvolumen	volume courant	volume ventilatorio	adem volume	tidal volume
Frecvența ventilației	Atemfrequenz	fréquence ventilatoire	frequenza ventilatoria	—	—
Ventilație (debit ventilator)	Atemminutenvolumen	ventilation	ventilazione	adem minutenvolume	minute volume
Capacitate vitală	Vitalkapazität	capacité vitale	capacità vitale	vitale capaciteit	vital capacity
Volum inspirator de rezervă	Inspiratorisches Reservevolum	volume de réserve inspiratoire	riserva inspiratoria	complémentaire lucht of volume	inspiratory reserve volume
Volum expirator de rezervă	Expiratorisches Reservevolum	volume de réserve expiratoire	riserva expiratoria	reserve lucht of volume	expiratory reserve volume
Capacitate reziduală funcțională	Funktionelles Residualvolumen	capacité résiduelle fonctionnelle	—	functioneel residu	functional residual capacity
Volum rezidual	Residualvolumen	volume résiduel	volume residuo	residu	residual volume
Capacitate pulmonară totală	Totalkapazität	capacité totale	capacità totale	totale capaciteit	total lung capacity
Ventilație maximă *(3)*	Atemgrenzwert *(3)*	ventilation maximale *(3)*	ventilazione polmonare massima *(3)*	maximale adem minuten volume *(3)*	maximal voluntary ventilation *(3)*
Proba expirației forțate	Atemstosskurve	épreuve d'expiration forcée	curva d'espirazione massima	proef van Tiffeneau	forced expiratory spirogram
Volum expirator maxim pe secundă (VEMS)	Atemstosstest pro Sekunde (AST/sec)	volume expiratoire maximum second (VEMS)	volume espiratorio massimo al secondo (VEMS)	—	forced expiratory volume for the 1-st sec. (FEV_1)
(VEMS/CV) · 100	(AST/sec/VK) · 100 (AST %)	(VEMS/CV) · 100	(VEMS/CV) · 100	—	FEV_1 %

---

(1) Terminologia în limba franceză a fost stabilită în Ședința de la Paris (1954).
(2) Terminologia anglo-americană cuprinde, pe de o parte, criterii ventilatorii statice stabilite în Ședința de la Atlantic City (1950) și, pe de altă parte, noțiunile pentru criteriile dinamice stabilite în Ședința de la Londra (1956).
(3) Cu indicarea frecvenței ventilatorii cu care a fost efectuată proba.

La prelucrarea problemelor de fiziologie, *volumele pulmonare* vor fi corectate la 37°, la presiunea barometrică ambiantă și la saturația cu vapori de apă (BTPS = *body temperature and pressure, saturated*). *Consumul de oxigen* și *eliminarea de bioxid de carbon* vor fi reduse la 0°, 760 mm Hg, gaz în stare uscată. Tabelele LXVIII și LXIX permit efectuarea cu ușurință a acestor recalculări fiziologice corecte, în clinică.

Mai departe, se va mai indica dacă este vorba de valori de repaus sau de valori măsurate în timpul respectiv după terminarea unui efort (de exemplu, ventilație de repaus, ventilație de efort), specificîndu-se mărimea lucrului mecanic efectuat și modalitatea de supraîncărcare (tipul de ergometru) folosită.

Pentru probleme speciale de fiziologie a respirației care necesită folosirea unor formule complicate, autorii americani au introdus un *cod de prescurtări* special (Atlantic City, 1950), reprodus în tabelul LV. Această nomenclatură bazată pe simboluri are însă dezavantajul că necesită diferite tipuri de scris. O prezentare ireproșabilă cu ajutorul mașinii de scris nu se poate realiza, ceea ce îngreuiază, în mod hotărîtor, încetățenirea acestui cod. Propunerea de la Atlantic City este și incompletă. La inițiativa Societății germane de medicină internă (1956), s-au elaborat propuneri de îmbunătățire [Kongr.-Zbl. ges. inn. Med. 192 (1958), 1].

Deoarece propunerea Societății germane de medicină internă privind *standardizarea nomenclaturii și a simbolurilor* este menționată din ce în ce mai frecvent în literatura germană de specialitate, ea va fi prezentată în continuare sub formă de tabel [după Kongr.-Zbl. ges. inn. Med. 192 (1958), 1].

Structura simbolurilor (standardizarea propusă de Societatea germană de medicină internă 1956/58)

Este necesar să se facă o deosebire între *simboluri* și *prescurtări*. În formule, se vor utiliza numai simboluri. Prescurtările sînt destinate textului, însă ele pot fi folosite și în capetele de tabel. În tabelele din text, propunerile pentru prescurtări sînt înscrise între paranteze rotunde, imediat după numele respectiv (vezi tabelul LXVII).

Orice *simbol* se compune din simbolul principal, care se scrie în rînd cu restul textului, și din simboluri de referință, care se atașează simbolului principal sub formă de indici. Simbolul principal se folosește pentru denumirea mărimii fizice. Simbolurile de referință o caracterizează mai de aproape, de exemplu ca pe o mărime fiziologică specială.

Drept *simboluri principale* sînt folosite litere ale alfabetului latin, mari sau mici, izolate și, doar în cazuri excepționale, perechi. Fiecărei mărimi fizice îi corespunde numai un singur simbol principal; fiecărui simbol principal, numai o anumită mărime fizică. O excepție o constituie simbolul C. El este simbolul comun pentru „mărimile concentrației“, dar care nu se exprimă toate în același fel. În cazul mărimilor respiratorii, concentrația se exprimă, de cele mai multe ori, prin volum/volum și masă/volum. O propunere făcută de *Scherrer* și *Wierzeje-*

TABELUL LV

Simboluri şi prescurtări folosite de specialiştii americani în fiziologia respiraţiei (Atlantic City)

	Simbol		*Definiţie.* Se vor indica dimensiunile şi condiţiile în fiecare publicaţie
I	Parametri generali	V	Volumul de gaz, în general. Se vor indica presiunea, temperatura şi saturaţia procentuală în vapori de apă
		$\dot{V}$	Volumul de gaz/unitatea de timp
		P	Presiunea parţială a gazului, în general
		$\bar{P}$	Presiunea parţială medie a gazului
		F	Concentraţia fracţionată în faza gazoasă (gaz în stare uscată)
		f	Frecvenţa respiraţiei/min.
		D	Capacitatea de difuziune
		Q	Volumul sanguin
		$\dot{Q}$	Volumul sanguin/unitatea de timp
		C	Concentraţia gazului în singe (de exemplu, Vol % $O_{2\,\text{art. ven. cap.}}$
		S	Saturaţia % în singe
		R	Coeficientul respirator
II	Simboluri secundare pentru faza gazoasă	I	Gaz inspirat
		E	Gaz expirat
		A	Gaz alveolar
		T	Gazul volumului curent
		D	Gazul din spaţiul mort
		B	Presiunea barometrică
III	Simboluri secundare pentru faza sanguină	b	Singe, în general
		a	Arterial (indicarea exactă a locului de recoltare)
		v	Singe venos (indicarea exactă a locului de recoltare)
		c	Singe capilar (indicarea exactă a locului)
IV	Simboluri speciale şi prescurtări	$\bar{X}$	O linie orizontală deasupra simbolului: valoare medie
		$\dot{X}$	Un punct deasupra simbolului: corelare cu unitatea de timp
		s	Ca indice, denumeşte faza de *steady state*
		STPD	Temperatură şi presiune standard — gaz în stare uscată (0°, 760 mm Hg)
		BTPS	Temperatura corpului, presiunea barometrică standard, saturaţie cu vapori de apă
		ATPD	Temperatura şi presiunea mediului ambiant, sicitate
		ATPS	Temperatura şi presiunea mediului ambiant, saturaţie cu vapori de apă

Exemple:

V_A = volumul gazului alveolar

$\dot{V}_{O_2}$ = consum de oxigen/min. = aport de O_2/min.

$P_{A_{O_2}}$ = presiunea parţială a oxigenului în aerul alveolar = $P_{O_2 alv}$

$\bar{P}_{C_{O_2}}$ = presiunea parţială medie a oxigenului în sîngele capilar = $PO_{2\,cap}$ m.

$F^{I}_{O_2}$ = concentraţia fracţionată a oxigenului în aerul inspirat = Vol % O_2 insp.

D_{O_2} = capacitatea de difuziune pentru O_2 cm^3/min./mm Hg

V_E = volumul gazului expirat

$\dot{V}_A$ = ventilaţia alveolară (= debit ventilator — ventilaţia spaţiului mort).

V_T = volumul curent.

wski (vezi Acta davos. 1957, Heft 1) privind un nou mod de scriere a simbolurilor pentru mărimile concentrației și care ar fi permis evitarea acestei excepții nu a fost acceptată în recomandările comisiei, pentru a nu se îndepărta prea mult de la modul actual de scriere și pentru a nu prejudicia dezvoltarea scrierii cu simboluri din fizică și chimie.

Simbolurile de referință constau, de cele mai multe ori, într-o grupă de litere mici ; în cazuri izolate însă, pe baza convenției de la Atlantic City, constau și într-o singură literă mare sau mică și chiar din simboluri chimice. Simbolurile de referință se scriu sub formă de indici, cu o jumătate de rînd mai jos decît simbolul principal și la dreapta lui. Dacă sînt necesare mai multe simboluri de referință, ele se așază în următoarea succesiune : „ce, unde, cînd, cum“.

Primul loc : „Ce“, însemnînd indicarea obiectului măsurat (de exemplu, a substanței chimice), la care se determină mărimea indicată prin simbolul principal.

Al doilea loc : „Unde“, referindu-se la indicarea locului unde se află obiectul care este măsurat.

Al treilea loc : „Cînd“, ceea ce înseamnă indicarea momentului în care obiectul de măsurat se află la locul precizat sub „unde“.

Al patrulea loc : „Cum“, ceea ce înseamnă arătarea unor condiții particulare pentru care se indică mărimea măsurată.

Generalități. Semne deosebite

Noțiune	Simbol	Observații
Valoarea medie a unei mărimi de-a lungul unui interval de timp sau al unui spațiu	$\overline{X}$ $X_{\overline{ind}}$	În măsura în care nu rezultă clar intervalul de timp sau spațiul, în funcție de care a fost calculată media, se trage o linie orizontală deasupra indicelui $X_{\overline{ind}}$ De exemplu: $pO_{2\bar{c}}$ = presiunea parțială medie a oxigenului de-a lungul capilarului pulmonar; $P_{a\,\overline{vent}}$ (deseori și $\overline{P}_a$) = presiunea arterială medie de-a lungul fazei ventilației; $P_{a\,\overline{str}}$ = presiunea arterială medie de-a lungul fazei cardiace
O mărime oarecare la sfîrșitul unui interval de timp sau al unui loc	X'	Exemple: I' la sfîrșitul inspirației; c' la sfîrșitul capilarului
Diferența dintre două mărimi	ΔX	Exemple: Δp = amplitudine tensională (presiunea diferențială)
Mărime/unitate de timp	$\dot{X}$	Exemple: $\dot{V}$ = volum/unitate de timp; $\dot{V}_{vent}$ = volum ventilat./unitatea de timp; $\dot{V}_b$ = irigație; $\dot{V}_{aor}$ = irigația aortei sau debitul cardiac măsurat în aortă

TABELUL LVI

Simboluri principale. Partea generală

Noțiune	Simbol	Unitatea de măsură	Observații
Presiune	P	Torr sau mm Hg, numai excepțional mm H_2O	1 Torr = 1 mm Hg = 13,56 mm H_2O
Volum	V	ml sau cm^3, l	1 ml = 1,000028 cm^3. În măsurătorile biologice, 1 ml poate fi deci egalat cu 1 cm^3
Intensitatea fluxului	$\dot{V}$	$ml \cdot min.^{-1}$ $ml \cdot sec.^{-1}$ $l \cdot min.^{-1}$	
Rezistență la flux, frecare	R	$Torr \cdot ml^{-1}$. min. sau Torr $\cdot l^{-1} \cdot min.$; numai excepțional mm H_2O. $ml^{-1} \cdot min.$	
Frecvența	f	$min.^{-1}$	
Concentrația	C	ml. ml^{-1} sau $ml \cdot (100\ ml)^{-1} = \%$ $g \cdot ml^{-1}$ sau $g \cdot (100\ ml)^{-1} = g\%$	Atît pentru volum/volum, cît și pentru masă/volum; deci, o mărime fizică care nu este univocă

TABELUL LVII

Simboluri principale. Schimbul de gaze la nivelul alveolei

Noțiune	Simbol	Unitate	Observații
Saturație	S		Aproape totdeauna ca S_{O_2}, astfel că indicele poate fi omis $S = C_{O_2comb}/C_{O_2sat}$
Coeficient de difuziune	D	cm^2. sec^{-1}	D ca simbol de referință = = spațiu mort, spațiu nociv (vezi tabelul LXI)
Factor de difuziune (sinonim: capacitate de difuziune)	DF	$ml \cdot min.^{-1} \cdot Torr^{-1}$	
Coeficient respirator, raportul CO_2/O_2	R		R este și simbol pentru rezistența la flux și constantă de gaze. Cele două simboluri se vor deosebi însă între ele prin simbolurile de referință adăugate
Logaritmul negativ al activității ionilor de hidrogen	pH		

TABELUL LVIII

Simboluri principale folosite în special pentru mecanica ventilației

Noțiune	Simbol	Unitate	Observații
Elastanță sau coeficient de elasticitate (engl. *elastance*)	E	$Torr \cdot ml^{-1}$ $mm\ H_2O \cdot ml^{-1}$	
Complianță sau coeficient volum-presiune (engl. *compliance*)	C	$ml \cdot Torr^{-1}$ $ml \cdot (mm\ H_2O)^{-1}$	C poate însemna și concentrație (vezi tabelul LVI). Se va face însă deosebirea pe baza simbolurilor de referință
Rezistență la flux, frecare (engl. *viscance*)	R	$Torr \cdot ml^{-1} \cdot min$ $Torr \cdot ml^{-1} \cdot sec$ $mm\ H_2O \cdot ml^{-1} \cdot sec$	R poate însemna și coeficient respirator, raportul CO_2/O_2 (vezi tabelul LVII). Se va face însă deosebirea pe baza simbolurilor de referință
Lucru mecanic	W	frecvent $Torr \cdot l$	
(Randament)	W	frecvent $Torr \cdot l \cdot min^{-1}$	

TABELUL LIX

Simboluri de referință. Partea generală

Noțiune	Simbol	Observații
Total	tot	
Efectiv	eff	
Drept	dex	
Sting	sin	
Starea de echilibru (engl. *steady state*)	s	
Momentan	m	
Standard, standardizat	stand	Exemplu: bicarbonat standard sau rezervă alcalină: $C_{CO_2\ stand}$

TABELUL LX

Simboluri de referință pentru faza sanguină

Noțiune	Simbol	Observații
Sînge, legată de sînge	b sau bl	
Arteră, arterial	a sau art	
Venă, venos	v sau ven	
Capilar	c sau cap	
Contracție cardiacă, fază cardiacă (engl. *stroke*)	str	

TABELUL LXI

Simboluri de referinţă pentru faza gazoasă

Notiune	Simbol	Observaţii
Gaz, legată de faza gazoasă	G sau gas	
Inspiraţie, inspirator	I sau insp	
Expiraţie, expirator	E sau exsp	
Alveolă, alveolar	A sau alv	
Spaţiu nociv (mort)	D sau dead	D ca simbol principal : coeficient de difuziune (vezi tabelul LVII)
Fază ventilatorie, legată de faza ventilatorie (engl. *tidal*)	T sau tid	
Ventilaţie	vent	

TABELUL LXII

Simboluri de referinţă. Schimbul alveolar de gaze

Notiune	Simbol	Observaţii
Plasmă	plas	
Ser	ser	**tot, sol şi comb,** în special pentru desemnarea cantităţii de gaz total, dizolvat şi legat chimic dintr-o cantitate determinată de sînge, plasmă sau ser
Total	tot	
Dizolvat	sol	
Combinat	comb	
Capacitate, saturat	sat	
Contaminare venoasă (engl. *venous admixture*)	va	(C_{tot}, C_{sol}, C_{comb})

TABELUL LXIII

Simboluri de referinţă utilizate în special pentru mecanic a ventilaţiei

Notiune	Simbol	Observaţii
Ţesut	tis	
Torace	th	
Plămîn	pulm	
Esofag	oe	
Fantă pleurală	pl	
Static	stat	
Laminar	lam	
Turbulent	turb	
Elastic	el	
Condiţionat de frecare	visc	
Apnee, pauză ventilatoare	apn	

TABELUL LXIV

Simboluri de referinţă folosite în special pentru hemodinamică

Noţiune	Simbol	Observaţii
Sistolic, sistolă	sy	
Diastolic, diastolă	di	
Atriu	atr	
Ventricul	ventr	
Aortă	aor	
Artera pulmonară	a. pulm	Frecvent scurtat a

TABELUL LXV

Simboluri de referinţă pentru modul de măsurare a volumelor de gaze (în concordanţă cu Atlantic City Convention)

Condiţii de măsurare	Simbol
Temperatură standard (0°C), presiune standard (760 mm Hg), sicitate	STPD
Temperatura corpului (*body temperature*), presiune barometrică ambiantă în organism, saturaţie cu vapori de apă (*saturated*)	BTPS
Temperatură ambiantă (*ambiant temperature*), presiune barometrică ambiantă, sicitate	ATPD
Temperatură ambiantă, presiune barometrică ambiantă, saturaţie cu vapori de apă	ATPS

TABELUL LXVI

Exemple. Schimbul gazos alveolar

Noţiune	Simbol	Observaţii
Presiunea parţială a O_2 în aerul alveolar	P_{O_2A}	
Presiune parţială a CO_2 la extremitatea capilarului pulmonar	$P_{CO_2C'}$	
Consumul de O_2	V_{O_2STPD}	
Conţinutul în O_2 al aerului expirat	C_{O_2E}	Volumul de gaz se exprimă în general la presiunea normală (760 Torr) şi la temperatura normală (0°C), încît simbolul de referinţă STPD poate fi omis.
Conţinut în O_2 al sîngelui arterial	$C_{O_2a\,tot}$	
Conţinutul în O_2 chimic legat al sîngelui venos amestecat	$C_{O_2v\,comb}$	Simbolul de referinţă „tot” poate fi, de asemenea, omis de cele mai multe ori : C_{O_2a}, în loc de $C_{O_2a\,tot}$
Conţinutul în CO_2 dizolvat fizic în sîngele arterial	$C_{CO_2a\,sol}$	

TABELUL LXVI (continuare)

Noţiune	Simbol	Observaţii
Capacitatea de O_2	CO_2 sat	De cele mai multe ori este suficient C_{sat}
Rezerva alcalină, măsurată în singele venos amestecat	Co_2 stand $\bar{v}$	De cele mai multe ori este suficient C
Saturaţia cu O_2 a singelui venos	$S_{\bar{v}}$	

TABELUL LXVII

Exemple din spirometrie

Denumirea propusă	Sinonim	Simbol
Volum curent (Vc)		V_T
Frecvenţa ventilaţiei		f
Debit ventilator (ventilaţie)	Minut-volum ventilator	$\dot{V}_{vent\ E}$, respectiv $\dot{V}_{vent\ I}$
Ventilaţia alveolară		$\dot{V}_{vent\ A}$
Ventilaţia spaţiului mort		$\dot{V}_{vent\ D}$
Spaţiu mort (SM)	Spaţiu nociv	V_D
Volum inspirator de rezervă (VIR)		V_{RI}
Volum expirator de rezervă (VER)		V_{RE}
Volum pulmonar minim	Volum rezidual (VR)	$V_{pulm\ min}$
Volum pulmonar maxim	Capacitate pulmonară totală (CPT)	$V_{pulm\ max}$
Volum curent maxim	Capacitate vitală (CV)	$V_{T\ max}$
Volum pulmonar în expiraţie	Capacitate reziduală funcţională (CRF)	$V_{pulm\ E'}$
Valoare-limită a ventilaţiei	Ventilaţie maximă	$\dot{V}_{vent\ max}$
Rezervă ventilatorie	Debit ventilator maxim	$\dot{V}_{vent\ max} - V_{vent}$
Echivalent ventilator al oxigenului	Ventilaţie specifică	$\dot{V}_{v\ ent}/\dot{V}_{O_2}$

TABELUL LXVIII

Factori de corecție pentru recalcularea volumelor de gaz de la temperatura camerei (saturație totală cu vapori de apă) la 37° (saturație totală cu vapori de apă) = BTPS
(Vezi explicațiile de mai jos)

Factor pentru recalcularea volumului de gaz la 37° și saturație totală cu vapori de apă	Temperatura gazului	Presiunea parțială a vaporilor de apă (mm Hg)
1,102	20°	17,5
1,096	21°	18,7
1,091	22°	19,8
1,085	23°	21,1
1,080	24°	22,4
1,075	25°	23,8
1,068	26°	25,2
1,063	27°	26,7
1,057	28°	28,3
1 051	29°	30,0
1,045	30°	31,8
1,039	31°	33,7
1,032	32°	35,7
1,026	33°	37,7
1,020	34°	39,9
1,014	35°	42,2
1,007	36°	44,6
1,000	37°	47,0

Factorii tabelului LXVIII **au fost calculați pentru** o presiune barometrică de 760 mm Hg. O corectare pentru devieri mai mici de la **presiunea** barometrică standard nu este practic necesară, deoarece, spre exemplu, pentru **presiuni barometrice** de 770, 760 și 750 mm Hg, factorii pentru 22° sînt: 1,0904; 1,0910; **respectiv 1,0915** (după *Comroe*[103]).

Volumele respiratorii vor fi **recalculate, după** cum s-a mai spus, la temperatura corpului, presiune atmosferică ambiantă și **saturație cu vapori** de apă (BTPS).

Recalcularea volumelor de gaz la **condiții** BTPS se face după formula:

$$\text{Vol. BTPS} = \text{Vol. abs} \times \frac{273 + 37°\text{C}}{273 + \text{temp. abs.}} \times \frac{\text{presiune barometrică} - \text{pH}_2\text{O} \ \text{(corespunzătoare temperaturii citite)}}{\text{presiune barometrică} - \text{pH}_2\text{O la } 37°\text{C}}$$

Consumul de O_2 și *eliminarea de CO_2* **se vor corecta** la 0° și 760 mm Hg (STPD, după tabelul LXIX).

Mărimi ale ventilației (vezi fig. 131, 132, 133)

Mărimile ventilației se **pot împărți** în mărimi volumetrice statice și în mărimi funcționale dinamice. Acestea din urmă sînt corelate cu timpul (sec, min) (pentru *valori teoretice*, vezi p. 540).

TABELUL LXIX

Factori de corecție pentru recalcularea volumelor de gaz la condiții STPD (după Knipping)

mm Hg	16°	17°	18°	19°	20°	21°	22°	23°	24°	25°	26°	27°
700	0,8700	.5670	.8640	.8610	.8581	.8551	.8522	.8494	.8465	.8436	.8408	.8380
701	0,8712	.8682	.8652	.8622	.8593	.8564	.8535	.8506	.8477	.8449	.8420	.8392
702	0,8724	.8694	.8664	.8635	.8609	.8576	.8547	.8518	.8489	.8461	.8432	.8404
703	0,8737	.8707	.8677	.8647	.8621	.8588	.8559	.8530	.8501	.8473	.8444	.8416
704	0,8749	.8719	.8689	.8659	.8633	.8600	.8571	.8542	.8513	.8485	.8456	.8428
705	0,8762	.8732	.8702	.8672	.8646	.8613	.8583	.8554	.8526	.8497	.8468	.8440
706	0,8774	.8744	.8714	.8684	.8658	.8625	.8595	.8566	.8537	.8509	.8480	.8452
707	0,8787	.8756	.8726	.8696	.8670	.8637	.8608	.8579	.8549	.8521	.8492	.8464
708	0,8799	.8769	.8739	.8709	.8682	.8649	.8620	.8591	.8562	.8533	.8504	.8476
709	0,8812	.8781	.8751	.8721	.8695	.8661	.8632	.8603	.8574	.8545	.8516	.8488
710	0,8824	.8793	.8763	.8733	.8707	.8674	.8644	.8615	.8586	.8557	.8528	.8500
711	0,8837	.8806	.8776	.8746	.8719	.8686	.8656	.8627	.8598	.8569	.8540	.8512
712	0,8849	.8818	.8788	.8758	.8732	.8698	.8669	.8639	.8610	.8581	.8552	.8524
713	0,8861	.8831	.8800	.8770	.8744	.8710	.8681	.8651	.8622	.8593	.8564	.8536
714	0,8874	.8843	.8813	.8782	.8756	.8722	.8693	.8663	.8634	.8605	.8576	.8548
715	0,8886	.8855	.8825	.8795	.8768	.8735	.8705	.8676	.8646	.8617	.8588	.8560
716	0,8899	.8868	.8837	.8807	.8781	.8747	.8717	.8688	.8658	.8629	.8600	.8572
717	0,8911	.8880	.8850	.8819	.8793	.8759	.8730	.8700	.8671	.8642	.8613	.8584
718	0,8923	.8893	.8862	.8832	.8805	.8771	.8742	.8712	.8683	.8653	.8624	.8596
719	0,8936	.8905	.8874	.8844	.8817	.8784	.8754	.8724	.8695	.8666	.8637	.8608
720	0,8948	.8917	.8887	.8856	.8830	.8796	.8766	.8736	.8707	.8678	.8648	.8620
721	0,8961	.8930	.8899	.8869	.8842	.8808	.8778	.8748	.8719	.8690	.8660	.8632
722	0,8973	.8942	.8911	.8881	.8854	.8820	.8790	.8761	.8731	.8702	.8672	.8644
723	0,8985	.8954	.8924	.8893	.8866	.8832	.8802	.8773	.8743	.8714	.8684	.8655
724	0,8998	.8967	.8936	.8905	.8879	.8845	.8815	.8785	.8755	.8726	.8696	.8667
725	0,9010	.8979	.8948	.8918	.8891	.8857	.8827	.8797	.8767	.8738	.8708	.8679
726	0,9023	.8992	.8961	.8930	.8903	.8869	.8839	.8809	.8779	.8750	.8720	.8691
727	0,9035	.9004	.8973	.8942	.8915	.8881	.8851	.8821	.8791	.8762	.8733	.8703
728	0,9048	.9017	.8985	.8955	.8928	.8894	.8863	.8833	.8804	.8774	.8745	.8715
729	0,9060	.9029	.8998	.8967	.8940	.8906	.8875	.8845	.8816	.8786	.8756	.8727
730	0,9073	.9041	.9010	.8989	.8952	.8918	.8888	.8858	.8828	.8798	.8769	.8739
731	0,9085	.9054	.9022	.8991	.8964	.8930	.8900	.8870	.8840	.8810	.8781	.8751
732	0,9097	.9066	.9035	.9004	.8977	.8943	.8912	.8882	.8852	.8822	.8793	.8763
733	0,9110	.9078	.9047	.9016	.8989	.8955	.8924	.8894	.8864	.8834	.8805	.8775
734	0,9122	.9091	.9059	.9028	.9001	.8967	.8936	.8906	.8876	.8846	.8817	.8787
735	0,9135	.9103	.9072	.9041	.9013	.8979	.8949	.8918	.8888	.8858	.8829	.8799
736	0,9147	.9116	.9084	.9053	.9026	.8991	.8961	.8930	.8900	.8870	.8841	.8811
737	0,9159	.9128	.9096	.9065	.9038	.9003	.8973	.8943	.8914	.8882	.8853	.8821
738	0,9172	.9140	.9109	.9078	.9050	.9016	.8985	.8955	.8924	.8894	.8865	.8835
739	0,9184	.9153	.9121	.9090	.9063	.9028	.8997	.8936	.8937	.8907	.8877	.8845
740	0,9197	.9165	.9134	.9102	.9075	.9040	.9010	.8979	.8949	.8919	.8889	.8859
741	0,9209	.9177	.9146	.9114	.9083	.9052	.9022	.8994	.8961	.8931	.8901	.8871
742	0,9222	.9190	.9158	.9127	.9096	.9065	.9034	.9003	.8973	.8943	.8913	.8883
743	0,9234	.9202	.9171	.9139	.9108	.9077	.9046	.9016	.8985	.8955	.8925	.8895
744	0,9247	.9215	.9183	.9151	.9120	.9089	.9058	.9028	.8997	.8967	.8937	.8907
745	0,9259	.9227	.9195	.9164	.9132	.9101	.9070	.9040	.9009	.8979	.8949	.8919
746	0,9272	.9240	.9208	.9176	.9145	.9114	.9083	.9052	.9021	.8989	.8961	.8931
747	0,9284	.9252	.9220	.9188	.9157	.9126	.9095	.9064	.9033	.9003	.8973	.8943
748	0,9296	.9264	.9232	.9201	.9169	.9138	.9107	.9076	.9045	.9015	.8985	.8955

TABELUL LXIX (continuare)

mm Hg	16°	17°	18°	19°	20°	21°	22°	23°	24°	25°	26°	27°
749	0,9309	.9277	.9245	.9213	.9181	.9150	.9119	.9088	.9058	.9027	.8997	.8967
750	0,9321	.9289	.9257	.9225	.9194	.9162	.9131	.9100	.9070	.9039	.9009	.8979
751	0,9334	.9301	.9269	.9238	.9206	.9175	.9143	.9113	.9082	.9051	.9021	.8991
752	0,9346	.9314	.9282	.9250	.9218	.9187	.9155	.9125	.9094	.9063	.9033	.9003
753	0,9358	.9326	.9294	.9262	.9230	.9199	.9168	.9137	.9106	.9075	.9045	.9015
754	0,9371	.9339	.9306	.9275	.9243	.9211	.9180	.9149	.9118	.9087	.9057	.9027
755	0,9383	.9351	.9319	.9289	.9255	.9223	.9192	.9161	.9130	.9099	.9069	.9039
756	0,9396	.9363	.9331	.9299	.9267	.9236	.9204	.9173	.9142	.9112	.9081	.9051
757	0,9408	.9376	.9343	.9311	.9279	.9248	.9216	.9185	.9154	.9123	.9093	.9063
758	0,9421	.9388	.9356	.9324	.9292	.9260	.9229	.9198	.9166	.9136	.9105	.9075
759	0,9433	.9402	.9368	.9336	.9304	.9272	.9241	.9209	.9178	.9148	.9117	.9087
760	0,9445	.9413	.9380	.9348	.9316	.9285	.9253	.9222	.9191	.9160	.9129	.9098
761	0,9458	.9425	.9393	.9361	.9328	.9297	.9265	.9234	.9203	.9172	.9141	.9110
762	0,9470	.9438	.9405	.9373	.9341	.9309	.9277	.9246	.9215	.9183	.9153	.9122
763	0,9483	.9450	.9417	.9385	.9353	.9321	.9289	.9258	.9227	.9196	.9165	.9134
764	0,9495	.9462	.9430	.9397	.9365	.9333	.9302	.9270	.9239	.9208	.9177	.9146
765	0,9508	.9475	.9442	.9410	.9378	.9346	.9314	.9282	.9251	.9220	.9189	.9158
766	0,9520	.9487	.9455	.9422	.9390	.9358	.9326	.9295	.9263	.9232	.9201	.9170
767	0,9532	.9500	.9467	.9434	.9402	.9370	.9338	.9307	.9275	.9244	.9213	.9182
768	0,9545	.9512	.9479	.9447	.9414	.9382	.9350	.9319	.9287	.9256	.9225	.9194
769	0,9557	.9524	.9491	.9459	.9426	.9394	.9362	.9331	.9299	.9368	.9237	.9206
770	0,9570	.9537	.9504	.9471	.9439	.9407	.9375	.9343	.9312	.9280	.9249	.9218
771	0,9582	.9549	.9516	.9484	.9451	.9419	.9387	.9355	.9324	.9292	.9261	.9230
772	0,9595	.9561	.9528	.9496	.9463	.9431	.9399	.9367	.9336	.9304	.9273	.9242
773	0,9607	.9574	.9541	.9508	.9476	.9443	.9411	.9380	.9348	.9316	.9285	.9254
774	0,9619	.9586	.9553	.9521	.9488	.9456	.9423	.9392	.9360	.9328	.9297	.9266
775	0,9632	.9599	.9566	.9533	.9500	.9468	.9436	.9404	.9372	.9341	.9309	.9278
776	0,9644	.9611	.9578	.9545	.9512	.9480	.9448	.9416	.9384	.9353	.9321	.9290
777	0,9657	.9623	.9590	.9557	.9525	.9492	.9460	.9428	.9396	.9365	.9333	.9302
778	0,9669	.9636	.9603	.9570	.9537	.9505	.9472	.9440	.9408	.9377	.9345	.9314
779	0,9681	.9648	.9615	.9582	.9549	.9517	.9484	.9452	.9420	.9389	.9357	.9326
780	0,9694	.9661	.9629	.9594	.9561	.9529	.9496	.9464	.9432	.9401	.9369	.9338

Volumele de O_2 consumat și de CO_2 eliminat, citite la spirometru, se vor înmulți cu factorul de corecție extras din tabel (în funcție de temperatura gazului și de presiunea atmosferică), pentru a obține valorile corespunzătoare pentru 0° și o presiune de 760 mm Hg.

Mărimi volumetrice : volum curent, capacitate vitală, volum complementar (volum inspirator de rezervă — *N.T.*), volum de rezervă (volum expirator de rezervă — *N. T.*), volum rezidual, capacitate pulmonară totală.

Mărimi funcționale : debit ventilator, consum de oxigen/min., deficit spirografic de O_2, debit ventilator maxim, volum expirator maxim/sec., rezervă ventilatorie, timp de amestec intrapulmonar.

Corelații derivate din aceste valori : echivalentul ventilator al O_2, volumul rezidual ca valoare procentuală a capacității pulmonare totale, indicele velocității aerului (air velocity index).

Volumul curent

Volumul curent (V_{σ}) arată cantitatea de aer inspirată, respectiv expirată, în cursul respirației de repaus. Deoarece amplitudinea inspirației și a expirației este frecvent supusă unor oscilații ciclice, se ia drept volum curent media mai multor respirații. Volumul curent la omul sănătos este în medie de aproximativ 500—600 cm³. În condiții de supraîncărcare maximă, el poate crește de 4—5 ori și chiar mai mult.

Debitul ventilator (ventilația)

Debitul ventilator se calculează înmulțind valoarea volumului curent cu frecvența ventilației (f : normal, în repaus, în jur de 12—15/min.).

Mărimea debitului ventilator se află, între altele, într-un raport relativ strîns de consumul de oxigen (vezi „Echivalentul ventilator al oxigenului“ p. 529). Cu cît consumul de O_2 și eliminarea de CO_2 sînt mai mari, cu atît este, de regulă, mai mare și cantitatea de aer ventilat. În condiții de efort, mărimea debitului ventilator constituie, alături de cea a consumului de O_2, unul din cele mai importante criterii de apreciere.

Consumul de oxigen

Consumul de oxigen pe minut ($\dot{V}^{O}{}_{2}$) se determină, pe spirogramă, unind printr-o dreaptă vîrfurile inferioare ale tuturor respirațiilor. Linia oblică ascendentă indică mărimea consumului de oxigen.

La spirografele prezăvute cu sisteme stabilizatoare de O_2 (vezi fig. 156), consumul de oxigen este redat de linia ascendentă a sistemului de stabilizare. O apreciere mai exactă, de dorit în cazuri izolate însă rareori necesară, este posibilă prin metoda planimetriei. Consumul de oxigen se apreciază în mod adecvat, măsurîndu-l mai întîi în condițiile respirării de aer atmosferic și apoi în condițiile respirării de oxigen.

Deficitul spirografic de oxigen

Uhlenbruck (388) și *Knipping* (72, 227, 228) vorbesc despre un deficit spirografic de oxigen (deficit de O_2), atunci cînd consumul de oxigen măsurat în condițiile respirării de oxigen este mai mare decît cel măsurat în condițiile respirării de aer atmosferic.

În mod normal, în condițiile respirării de aer atmosferic, în plămîn se realizează o saturare cu oxigen a sîngelui apropiată de 100% (95—98%). Consumul de oxigen în condițiile respirării de aer atmosferic este identic cu cel din cursul respirării de oxigen. Un consum de O_2 mărit după trecerea la respirarea de oxigen trebuie interpretat ca un fenomen patologic și indică o insuficiență respiratorie. Deficitul spirografic de oxigen apare întotdeauna pe cale respiratorie și poate fi compensat tot numai pe cale respiratorie. El cuprinde datoria de oxigen de origine respiratorie în totalitatea ei ; singură, numai puncția arterială permite lămurirea problemei. Deficitul spirografic de oxigen presupune o hiposaturație cu O_2 a sîngelui arterial, dar nu poate spune nimic despre mărimea actuală a acestei hiposaturări. Spirografia nu poate înlocui puncția arterială în aprecierea cantitativă a saturării cu oxigen a sîngelui arterial la un moment dat.

Diferența dintre valorile celor două consumuri de oxigen poate fi considerată *deficit spirografic de* O_2 numai dacă ea depășește oscilația individuală a consumului de oxigen în condițiile respirării de aer atmosferic. Această oscilație poate fi redusă, în condiții de repaus și printr-o pregătire adecvată a pacientului (condiții de metabolism bazal, acomodare la aparatură, excluderea influențelor emoționale), la mai puțin de 15 cm³/min. Pentru mai multă siguranță, *Knipping* consideră deficit spirografic de oxigen numai diferențele (de consum de O_2), care depășesc 40 cm³/min., *în repaus*, și 100 cm³/min., în efort.

Hiposaturații de oxigen ușoare pot fi echilibrate prin *hiperventilație* (cu creșterea concomitentă a presiunii parțiale a oxigenului alveolar). Dacă debitul ventilator se micșorează în condițiile respirării unui amestec gazos îmbogățit în O_2 respirația devenind mai rară și mai puțin amplă, atunci aceasta constituie, de asemenea, un semn de insuficiență respiratorie, cu condiția ca micșorarea să depășească 25—30% [*deficit de* O_2 *mascat sau compensat* (228, 432)].

Capacitatea vitală

Capacitatea vitală (CV) este mărimea ventilatorie cea mai frecvent investigată în practică ; importanța ei, în orice caz, nu este nici pe departe atît de „vitală“ precum i-o exprimă numele. Reducerea acestei capacități devine de importanță vitală numai atunci cînd scade sub 1,5—1,0 l.

După o inspirație maximă, pacientul face o expirație cît mai profundă posibil. Distanța dintre punctele extreme (superior și inferior) ale spirogramei corespunde capacității vitale. În condițiile folosirii unui *spirograf în circuit închis* și la oameni sănătoși, este indiferent dacă se începe cu inspirația maximă sau cu expirația maximă. Cum însă la bolnavii cu bronșită spastică se obțin valori mai mari ale volumului de rezervă expirator, atunci cînd se începe cu expirația maximă, unii cercetători recomandă să se înceapă controlul capacității vitale, în general, cu expirația (fig. 132*a*).

În poziție culcată, CV are o valoare, în medie, cu 5% mai mică decît în poziție șezîndă sau în picioare, din cauza modificării cantității de sînge intratoracic și a deplasării diafragmului. Este deci mai indicat să se determine CV în poziție șezîndă sau în picioare.

Criterii calitative pentru aprecierea graficelor de CV

La o viteză normală de derulare a hîrtiei (15—20 mm/min.), curba înscrisă din poziția corespunzătoare ventilației de repaus urcă aproape vertical. În cursul ultimilor 1000 cm³, inspirația devine vizibil mai înceată, corespunzător dilatării forțate a toracelui în poziție inspiratorie maximă. Curba se îndreaptă apoi spre orizontală (apneea inspiratorie), descriind în prealabil un arc convex, scurt, cade aproape vertical în cursul expirației forțate, pentru a trece la orizontal (apneea expiratorie), prin intermediul unui arc concav scurt. După terminarea expirației forțate, curba urcă drept și revine la poziția de repaus (fig. 132 *a*).

Fig. 132 *b-e* redau, spre comparație, înregistrări bune și defectuoase ale CV.

Fig. 132 a—c — Curbe de capacitate vitală.

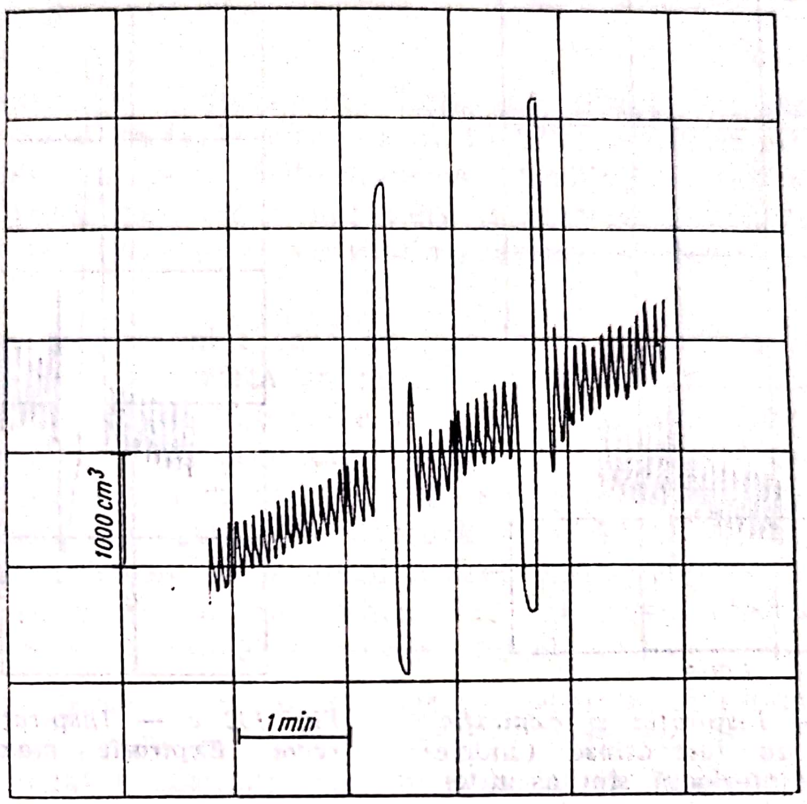


Fig. 132 a

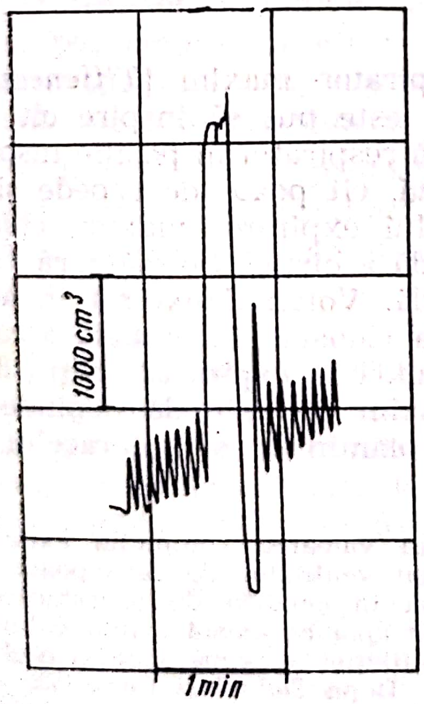


Fig. 132 b — Inspiraţie maximă incorectă.

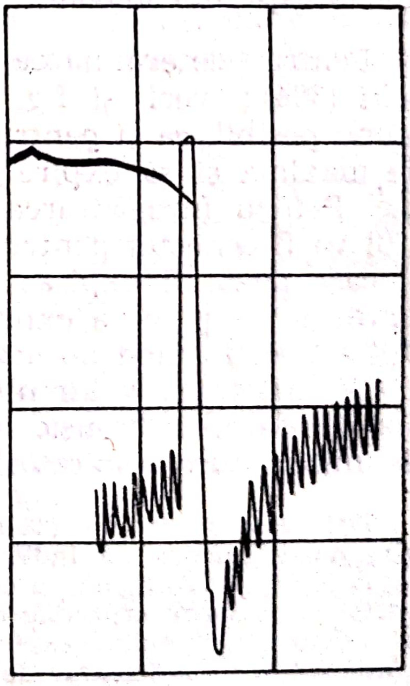


Fig. 132 c — Revenirea în trepte la poziţia de repaus, după expiraţie.

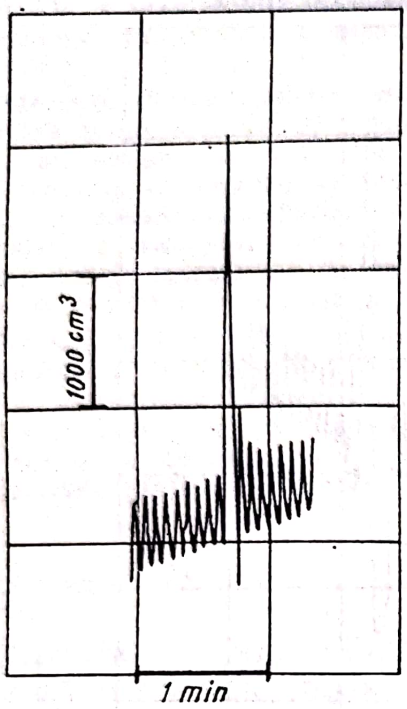


Fig. 132 d — Inspirația și expirația maxime nu au fost atinse (undele superioară și inferioară sînt ascuțite).

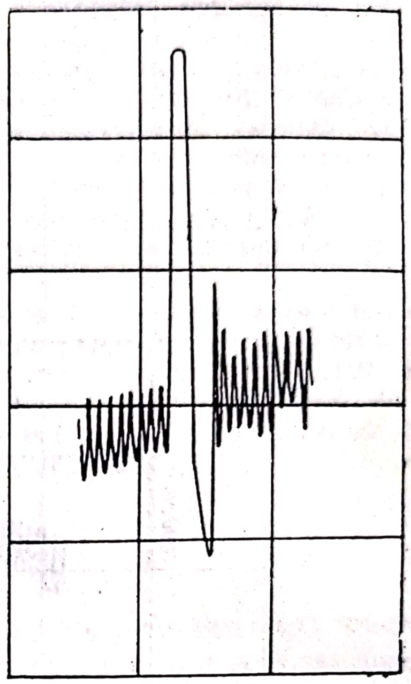


Fig. 132 e — Inspirație maximă corectă. Expirație maximă incorectă.

Volumul expirator maxim

Pentru determinarea volumului expirator maxim [*Tiffeneau* și *Pinelli* (384); vezi și fig. 144], pacientul este pus să inspire cît mai profund posibil, ca și pentru CV, să-și rețină respirația în poziție inspiratorie maximă și să expire apoi dintr-o dată, cît poate de repede și de adînc. Pentru înregistrarea curbei volumului expirator maxim, chimograful va fi conectat pentru o derulare rapidă a hîrtiei. Se măsoară volumul care poate fi expirat în prima secundă. Volumul expirat în acest interval de timp se va exprima în cm³ și ca valoare procentuală a capacității vitale. În mod normal, în prima secundă se expiră cel puțin 80% din CV. Mărimea volumului expirator maxim pe secundă depinde de calibrul arborelui bronșic, de elasticitatea plămînilor și a toracelui, ca și de musculatura respiratorie.

Tiffeneau și *Pinelli* (384) au recunoscut că valoarea volumului expirator maxim poate furniza un indiciu asupra volumului ventilator de care poate dispune persoana investigată, atunci cînd este pusă în condiții de supraîncărcare (*capacité pulmonaire utilisable à l'effort*). A reieșit apoi că există o relație liniară între valoarea volumului expirator și cea a ventilației maxime (coeficientul de corelație = 0,87 ; coeficientul de regresiune = 38,5). După *Sadoul* și *Cara* (53), s-ar obține deci o previziune bună asupra valorilor ventilației maxime, atît la sănătoși, cît și la bolnavi, prin înmulțirea valorii volumului expirator maxim pe secundă cu 38,5.

Ventilaţia maximă

Într-o disertaţie efectuată în Clinica lui *Brauer*, la îndemnul lui *Knipping*, *Hermannsen* (191) a prezentat, în 1933, cercetări privind mărimea ventilaţiei maxime. Determinarea ventilaţiei maxime prezintă importanţă, întrucît permite o apreciere a *rezervelor ventilatorii* existente (rezerva ventilatorie = ventilaţia maximă — debit ventilator de repaus).

Din cauza hipocapniei care se instalează, ventilaţia maximă nu poate fi, în general, suportată un minut întreg. Este deci indicată limitarea ventilaţiei maxime voluntare a pacientului la 10 pînă la 30 de secunde (cel mai bine 15 secunde). Se va respira cît se poate de adînc şi de repede. Frecvenţa respiraţiei trebuie să fie peste 30. După *Cara* (53), frecvenţa respiratorie optimă se situează între 45 şi 90, în jur de 60. Se recomandă indicarea în protocol a frecvenţei respiraţiei din cursul ventilaţiei maxime. Se va mai indica dacă, în cursul efectuării probei, pacientul a respirat cu mască sau cu piesă bucală.

Deoarece numai controlul spirografic permite eliminarea curbelor necorespunzătoare, care au înscris ventilaţia maximă, nu se va accepta măsurarea ventilaţiei maxime prin metoda cu sacul Douglas. În cazul spirografelor cu supape respiratorii, vor fi admise numai tipurile prezentînd rezistenţe minime. Mişcările de rezonanţă ale apei din spirometru pot determina erori de măsurare, care vor fi evitate printr-o montare adecvată a spirografului şi prin corectări pe baza unor curbe de etalonare corespunzătoare.

În timp ce la persoanele sănătoase, se obţin, chiar numai după un scurt exerciţiu, rezultate comparabile, în interpretarea rezultatelor obţinute la pacienţii din domeniul expertizei medicale se cere o apreciere critică cu privire la următorul aspect : în ce măsură ventilaţia a fost într-adevăr maximă. Sînt indicate deci efectuarea mai multor controale şi cercetarea corelaţiei mai sus arătate cu volumul expirator maxim pe secundă. La emfizematoşi şi astmatici, se observă, pe lîngă reducere valorilor, şi o deplasare a toracelui în poziţie inspiratorie, ca expresie a expiraţiei dificile. La aceşti pacienţi, frecvenţa respiratorie optimă pentru ventilaţia maximă se află între 30 şi 50.

S-au făcut încercări de a îmbunătăţi rezultatele pentru obţinerea unei ventilaţii maxime cu ajutorul respirării de CO_2. Uneori la pacienţi cu limitări funcţionale pulmonare sau şi cardiace, se poate obţine, în condiţiile unui efort maxim adecvat, un debit ventilator de efort care să depăşească ventilaţia maximă corectă. Aceasta se explică, în parte, prin stimularea suplimentară umorală a centrului respirator în cursul activităţii musculare şi, în parte, prin cedarea spasmelor bronşice în cursul efortului.

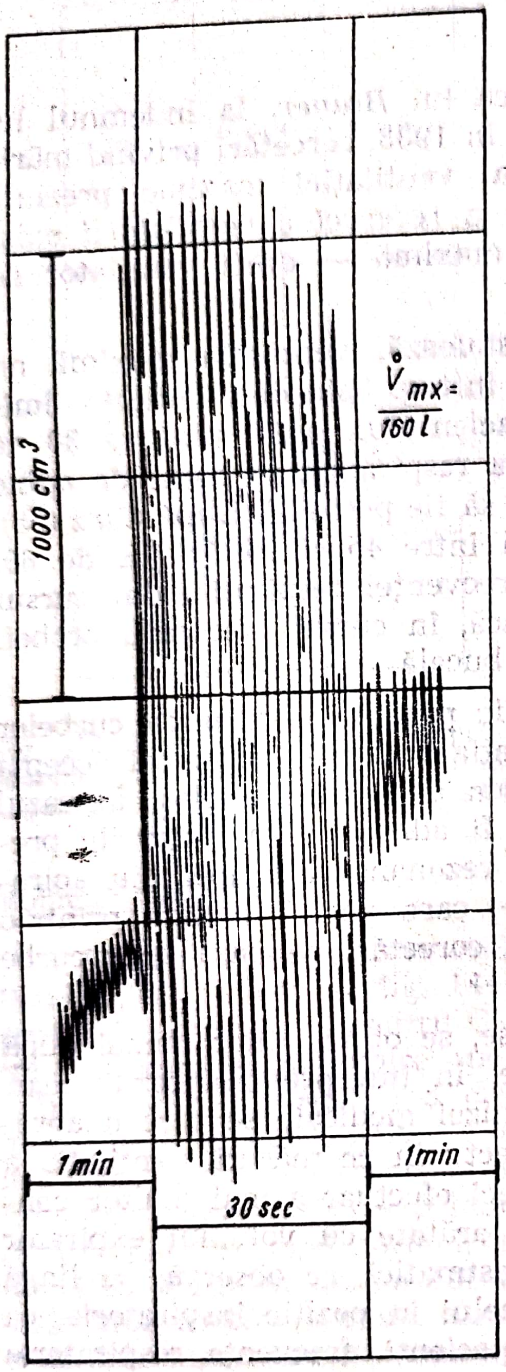


Fig. 133. — *Inregistrarea valorii ventilației maxime* (în cursul ventilației maxime hîrtia înregistratoare se va derula rapid).

Raportul de durată a ventilației (raportul dintre durata inspirației și durata expirației)

În acest raport, durata inspirației se consideră egală cu 1. Pentru înregistrare, este necesară conectarea chimografului pe viteza rapidă a hîrtiei (300 mm/min.). În emfizem și în spasme bronșice, durata expirației este vizibil prelungită.

Efectul *bronholiticelor*, care se introduc în circuitul spirografic, cel mai bine sub formă de aerosoli (*spray*) şi fără ca pacientul s-o observe, poate fi sesizat, în mod obiectiv, prin diminuarea numitorului acestui raport. Pe lîngă aceasta, la pacienţii cu bronhospasm se mai observă, după administrarea aerosolilor cu bronhodilatatoare (52), şi o creştere a valorii volumului expirator maxim pe secundă, precum şi o mărire a ventilaţiei maxime.

Volumul rezidual, timpul de amestec intrapulmonar

Mai departe este important să se determine volumul rezidual (VR) şi timpul de amestec intrapulmonar. Prin volum rezidual se înţelege volumul de aer rămas în plămîni la sfîrşitul unei expiraţii maxime. El se exprimă ca valoare absolută în cm^3 şi, în afară de aceasta, ca valoare procentuală a capacităţii pulmonare totale. *Timpul de amestec intrapulmonar* este intervalul de timp necesar pentru ca un gaz străin inspirat să se amestece complet în căile respiratorii şi în plămîni. El depinde de amplitudinea respiraţiei, de frecvenţa ei, de mărimea volumului rezidual şi de condiţiile de amestecare din plămîn. Timpul de amestec intrapulmonar mai este dependent şi de volumul sistemului spirografic, ca şi de debitul pompei spirografice. Ţinînd seama de diversitatea tipurilor de aparate folosite, este important ca în stabilirea valorile normale ale timpului de amestec intrapulmonar să se ţină seama şi de aceste constante, condiţionate de particularităţi tehnice.

Volumul rezidual şi timpul de amestec intrapulmonar se pot determina cu *analizorul de hidrogen termoelectric Knipping* (224), care se intercalează în derivaţie la un spirograf cu stabilizator de oxigen (pentru metodă, vezi p. 561). La omul sănătos şi cu tehnica de măsurare preconizată de *Knipping*, amestecul intrapulmonar al unui gaz străin se încheie, în mod normal, după 50—140 de secunde.

Timpul de amestec intrapulmonar este prelungit în creşteri ale volumului toracic şi în stenoze izolate, ca şi în cele difuze ale căilor aeriene. Măsurarea timpului de amestec intrapulmonar, înainte şi după administrarea prin injectare, respectiv aerosoli, a unor bronholitice, poate evidenţia un mecanism spastic-funcţional posibil al unor asemenea stenoze sau determina componenta spastică a unei stenoze. La persoane mai în vîrstă, se observă o creştere a distensiei pulmonare după efort, în timp ce astmaticii şi cei cu spasm bronşic îşi pot micşora, uneori, distensia pulmonară sub impulsul efortului (vezi p. 527).

Echivalentul ventilator al O_2 (ventilaţia specifică)

Anthony (5) defineşte drept echivalent ventilator raportul dintre debitul ventilator şi consumul de O_2/min. O relaţie analogă se poate stabili şi între debitul ventilator şi eliminarea de CO_2/min.

$$\text{Echivalentul ventilator al } O_2 = \frac{\text{debit ventilator (în litri)} \cdot 100}{\text{consum de } O_2\text{/min (în cm}^3\text{)}}$$

$$\text{Echivalent ventilator al } CO_2 = \frac{\text{debit ventilator (în litri)} \cdot 100}{\text{eliminare de } CO_2\text{/min (în cm}^3\text{)}}$$

În concordanță cu înțelegerea general admisă, debitul ventilator se va exprima în condiții BTPS, iar consumul de O_2 și eliminarea de CO_2, în condiții STPD.

Țările de limbă franceză au căzut de acord să renunțe, pentru simplificare la ***coeficientul de utilizare a oxigenului*** (190), valoarea reciprocă a echivalentului ventilator al oxigenului (Paris, 1954).

$$\text{Coeficientul de utilizare a } O_2 = \frac{\text{consum de } O_2\text{/min (în cm}^3\text{)}}{\text{debit ventilator (în litri)}}$$

O creștere a echivalentului ventilator al oxigenului peste 3,0 se constată în dispneele de diferite origini. Ea poate fi condiționată de îngreuierea aportului de oxigen în organism, consecutiv tulburărilor de ventilație alveolară, creșterii spațiului mort fiziologic, tulburărilor de difuziune la nivelul membranei alveolocapilare și tulburărilor din mica circulație. Pe de altă parte, hiperventilația poate să prezinte o condiționare corticală sau să fie condiționată de o creștere a excitabilității centrului respirator (de exemplu, efectul additiv al scăderii pH-ului și al stimulării de către CO_2). Zona de dispersie relativ mare a valorilor normale ale echivalentului ventilator al O_2 (vezi p. 543) prejudiciază, din păcate valoarea diagnostică a lui.

Echivalentul ventilator al O_2 are, fără îndoială, o valoare deosebită în aprecierea ***raportului ventilație/perfuzie pulmonară***, în cursul bronhospirografiei. Compararea echivalentului ventilator al O_2 în cursul diferitelor trepte de efort permite și ea tragerea unor concluzii importante.

Indicele velocității aerului (air velocity index)

Indicele velocității aerului (coeficientul eficienței ventilatorii) indică raportul dintre ventilația maximă (exprimată ca valoarea procentuală a ventilației maxime teoretice) și capacitatea vitală (ca valoare procentuală a capacității vitale teoretice) (157).

$$\text{Indicele velocității aerului} = \frac{V_{mx}\text{ actuală} \cdot \text{CV teoretică}}{V_{mx}\text{ teoretică} \cdot \text{CV actuală}}$$

În mod normal, acest coeficient este 1. El prezintă o dependență netă față de viteza expirației. El crește la bolnavi cu pierderi de parenchim pulmonar (infiltrat sau colaps). După *Gaensler* (157), creșterea indicelui este proporțională cu pierderea de parenchim pulmonar. El diminuă la pacienți cu stenoză bronșică și pierderea elasticității pulmonare. Hotărîtor pentru utilitatea coeficientului în diagnosticul diferențial, este caracterul real al formulelor utilizate pentru calcularea ventilației maxime teoretice și CV teoretice.

Ventilația alveolară, spațiul mort fiziologic, ventilația spațiului mort

Ventilația (debitul ventilator) poate fi împărțită, pentru probleme speciale, în *ventilație alveolară* (cantitatea de aer/min, care participă, la nivelul alveolei, la schimbul de gaze cu sîngele) și *ventilația spațiului mort* (cantitatea de aer/min, transportată încoace și încolo prin căile aeriene, fără a fi folosită). Raportul dintre aceste mărimi este, în mod normal și în condițiile respirației de repaus, de 4 : 1 și el nu prezintă modificări substanțiale în efort (vezi și *„Echivalentul ventilator al oxigenului“*).

Calculul se face după formula lui Bohr, pornind de la compoziția aerului alveolar sau, indirect, pornind de la sîngele arterial și măsurînd pCO_{2art} [*Fenn*, *Rahn* și *Otis* (137)] respectiv prin calcularea pCO_{2alv} cu ajutorul formulei Henderson-Hasselbach (vezi p. 533), după propunerile lui *Enghoff* (129, 130) și *Rossier* (347, 349).

Diferențierea funcției respiratorii alveolare este îngreuiată prin faptul că funcțiile parțiale de la nivelul alveolei nu pot fi sesizate decît indirect, iar anumite simplificări artificiale nu pot fi evitate. Proprietățile aerului alveolar pot fi precizate numai atunci cînd pot fi luate în considerare ventilațiile, perfuzia și permeabilitatea.

Aerul alveolar. Metoda cea mai veche — și în consecință deseori modificată — de recoltare de *aer alveolar*, adică de aer care intră în schimb cu sîngele din capilarele pulmonare, provine de la *Haldane* și *Priestley* (183), care au pus pacienții să expire printr-un tub lung de 80 cm, cu un diametru de 2 cm, și au analizat ultima porțiune de aer expirat.

Această metodă a fost criticată adeseori, deoarece este nevoie de o anumită deprindere pentru a produce acest „aer alveolar“, ceea ce la mulți bolnavi nu este posibil de obținut. Ventilația normală se întrerupe. Pe de altă parte, în intervalul de timp necesar expirației forțate aerul conținut în alveolele pulmonare devine mai sărac în O_2 și mai îmbogățit în CO_2. Prin aceasta, „probele de aer alveolar“ sînt falsificate.

Rahn și *Otis* (135—137, 325, 326) au îmbunătățit recoltarea de aer alveolar. Ultimii 10—15 cm^3 din volumul curent expirator normal sînt recoltați automat prin intermediul unei piese bucale cu supapă (fig. 134), relativ simplă, care folosește scăderea presiunii de la începutul inspirației pentru aspirarea ultimei fracțiuni a aerului expirat anterior. La omul sănătos, în condiții de repaus, această porțiune terminală de aer expirat poate fi considerată identică cu aerul alveolar efectiv. Din păcate, acest lucru nu mai corespunde la pacienții cu diferite forme de insuficiență respiratorie.

Din acest motiv, s-au făcut încercări pentru a se ajunge la aerul alveolar și la mărimea ventilației alveolare, respectiv a spațiului mort fiziologic, *pe cale indirectă*, prin calcul, pe baza datelor furnizate de sînge (130, 325, 326, 347). În continuare, este redată *formula lui Fenn, Rahn și Otis pentru calcularea ventilației alveolare*, fără însă a prezenta aici felul în care s-a dedus această formulă [vezi *Comroe și colab.* (103)].

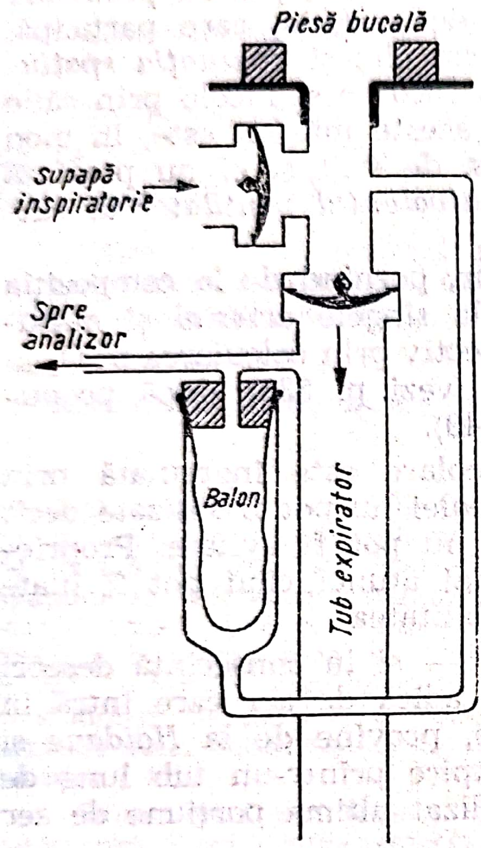


Fig. 134. — *Piesă bucală pentru recoltare automată de aer alveolar* (după *Rahn* și *Otis*).

$$\textit{Ventilația alveolară}\ (\text{l/min, BTPS}) = \frac{0{,}864 \cdot CO_2\ \text{eliminat}\ (\text{cm}^3/\text{min, STPD})}{\text{presiunea parțială a } CO_2 \text{ alveolar (în mm Hg)}}$$

Eliminarea de bioxid de carbon se poate calcula ușor pe cale spirografică. Deoarece presiunea parțială a CO_2 alveolar poate fi considerată, în absența scurtcircuitelor, egală cu cea a CO_2 din sîngele arterial, este necesar să se determine presiunea parțială a CO_2 într-o probă de sînge arterial. În practică, această determinare este dificilă, deoarece metoda *Riley, Proemmel* și *Franke* (338) permite, chiar și unor cercetători cu experiență, obținerea, în cel mai bun caz, doar a unei exactități de numai ± 2—3 mm Hg, iar deseori, datorită tehnicii subtile, exactitatea rezultatelor se află în afara acestor limite.

În laboratoarele special amenajate, se poate determina presiunea parțială a CO_2 cu ajutorul pH-ului măsurat cu electrozi cu CO_2 (166, 379) sau cu microelectrodul *Astrup* (11), folosit din ce în ce mai mult în ultimul timp.

Ținînd seama de greutățile legate de măsurarea directă a presiunii parțiale a CO_2 din sîngele arterial, este prezentată, de asemenea, și *calea indirectă* folosită de *Enghoff* (129, 130) și *Rossier* (347, 349) pentru *determinarea ventilației alveolare.*

Cunoscînd pH-ul sîngelui arterial, se poate calcula *presiunea parţială a CO_2 din sîngele arterial*, cu ajutorul *formulei Henderson-Hasselbach.*

Determinarea indirectă porneşte, după cum s-a mai subliniat, de la premisa că nu există scurtcircuitări arteriovenoase în plămîni sau în inimă. Presiunea parţială a CO_2 liber din plasma sîngelui arterial se consideră egală cu presiunea parţială a CO_2 din aerul alveolar.

Formula Henderson-Hasselbach :

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pK'} + \log \frac{\mathrm{CO_2\ vol\%} - 0{,}1316 \cdot \alpha \cdot \mathrm{pCO_2}}{\alpha \cdot 0{,}1316 \cdot \mathrm{pCO_2}}$$

în care :

pCO_2 alv = necunoscuta care se caută

CO_2 vol % = CO_2 total din plasmă, în vol %

α = coeficientul de solubilitate a CO_2 în plasmă = 0,51 la 38°, după *Sendroy, Hastings, van Slyke* şi *Neill* (376)

pK' = constantă = 6,1 (la 38°)

Calculînd pCO_2 din această ecuaţie, se obţine :

$$\mathrm{pCO_2alv} = \frac{\mathrm{CO_2\ vol\%}}{0{,}1316 \cdot \alpha \cdot (10^{\mathrm{pH-pK'}} + 1)}$$

pO_2 alveolar se poate apoi calcula, pe baza coeficientului respirator :

$$\mathrm{pO_2alv} = \frac{21 \cdot (\mathrm{PB} - 47)}{100} - \frac{\mathrm{pCO_2alv}}{\mathrm{CR}}$$

Valorile de plecare pentru calcularea pCO_2alv şi pO_2alv sînt deci :

1. Conţinutul în CO_2 al plasmei sîngelui arterial, exprimat în vol %;
2. pH-ul sîngelui arterial ;

(1 şi 2 se obţin din probe de sînge arterial : este deci necesară o puncţie arterială ; cu micrometoda *Astrup* (11) se utilizează sînge recoltat din lobulul urechii).

3. Coeficientul respirator, din consumul de O_2/min şi eliminarea de CO_2/min ;
4. PB = presiunea barometrică ; 47 mm Hg = presiunea parţială a vaporilor de apă la 37° şi saturaţie totală cu vapori de apă.

În laboratoarele de înaltă specialitate, erorile inevitabile din cadrul calculării valorilor de plecare 1—4 şi care duc la falsificarea rezultatelor pot fi menţinute în limite suportabile. Prin lucrări meticulos de exacte se poate măsura astfel, spre exemplu, pH-ul cu o exactitate de 0,005

Măsura în care determinările inexacte de pH pot produce devieri apreciabile ale rezultatelor reiese din exemplul care urmează [*Sadoul* 358)] :

Rezerva alcalină	57,5 vol %	57,5 vol %
pH	7,41	7,38
Presiune parţială a CO_2 alveolar	39,8 mm Hg	43,0 mm Hg
Ventilaţia alveolară	5,25 l/min	4,41 l/min

Dacă se cunoaşte presiunea parţială a CO_2 alveolar, *ventilaţia alveolară* (cm^3/min) se poate calcula din ecuaţia următoare :

$$\text{Ventilaţia alveolară} \left(\begin{matrix}\text{cm}^3\text{/min.}\\ \text{STPD}\end{matrix}\right) = \frac{\text{eliminarea de } CO_2\text{/min}\cdot 865{,}8}{pCO_2\text{alv (în mm Hg)}}$$

(Eliminarea de CO_2 exprimată în condiţii STPD ; 865,8 = factor de corecţie a ventilaţiei alveolare la condiţii pulmonare)

Spaţiul mort funcţional reiese din formula următoare :

$$\text{Spaţiul mort funcţional} = \frac{\text{debit ventilator — ventilaţie alveolară}}{\text{frecvenţa respiraţiei}}$$

La oamenii sănătoşi, ventilaţia şi perfuzia inegale nu se mai iau în considerare la calcularea valorilor de plecare. Se presupune că în general ele nu ar produce vreo eroare însemnată. Luarea în consideraţie a acestor factori, ar face această calculare, practic, imposibilă.

În cercetările lor experimentale pe animale, privind relaţia dintre ventilaţia şi perfuzia alveolelor, *v. Euler* (131, 132), *Nisell* (303) şi alţii au putut dovedi că ventilaţia alveolară şi perfuzia pulmonară se adaptează considerabil între ele [vezi şi *Venrath, Rotthoff, Valentin* şi *Bolt* (401) ; *Hertz* (194)]. În condiţii patologice relaţia poate fi însă tulburată într-un număr de cazuri. La bolnavi, trebuie deci exclusă existenţa unor *tulburări de distribuţie*, atunci cînd se folosesc pentru apreciere calculele indirecte ale ventilaţiei alveolare.

Această cauză de hiposaturaţie arterială cu O_2 sau de creştere a CO_2 trebuie, din principiu, separată de *contaminarea venoasă* adevărată. Chiar dacă între hiposaturaţia arterială cu O_2 prin tulburarea distribuţiei şi cea prin contaminarea venoasă există tranziţii continue, ele trebuie să fie totuşi subliniate fiecare în parte, cel puţin din punct de vedere teoretic.

Hiposaturaţiile arteriale în condiţiile unui aer alveolar normal se pot subîmpărţi, după etiologia lor, în :
1) echilibrare incompletă între aerul alveolar şi sîngele din capilarele pulmonare (gradient de membrană);
2) distribuţia inegală a ventilaţiei şi perfuziei (gradient de distribuţie) ;
3) contaminare venoasă adevărată prin sînge venos amestecat cu sîngele din capilarele pulmonare (gradient prin contaminare venoasă).

Pentru aceste considerente va fi, probabil, imposibilă alcătuirea unei „fiziopatologii a alveolei“ cu utilitate practică în clinică. Noi măsurăm pur şi simplu o valoare medie complexă în care sînt cuprinse extremele : ventilaţie fără perfuzie (= ventilaţia spaţiului mort) şi perfuzie fără ventilaţie (= scurtcircuit vascular sau şunt).

În completare, se mai prezintă *determinarea mărimii spaţiului mort din valorile gazelor respiratorii* după formula *Bohr* (45, 46). Nu este necesară recoltarea de sînge arterial.

$$SM_{fiz} = Vc\frac{O_2 \text{ exp vol\%} - O_2 \text{ alv vol\%}}{O_2 \text{ insp vol\%} - O_2 \text{ alv vol\%}}$$

în care :

SM_{fiz} = spaţiul mort fiziologic al căilor aeriene ;
Vc = volumul curent ;
O_2exp = conţinutul în O_2 al aerului expirat ;
O_2insp = conţinutul în O_2 al aerului inspirat ;
O_2alv = conţinutul în O_2 al aerului alveolar mediu.

Dintre aceste mărimi, determinarea aerului alveolar mediu este dificilă, deoarece ultima fracţiune a volumului expirat, pe care *Bohr* a folosit-o, prezintă deseori devieri mai mari de la medie, care sînt determinate, în parte, de mărimea volumului curent şi a frecvenţei respiraţiei. În cazul unei ventilaţii uniforme, se obţin rezultate satisfăcătoare prin analiza fracţionată a aerului expirat (7), care este, fireşte, anevoioasă. La bolnavi cu ventilaţie pulmonară inegală, pot surveni dificultăţi în recoltarea aerului alveolar mediu.

Nu se va descrie aici în amănunt metoda de *determinare a spaţiului mort cu gaze străine* şi cu ajutorul unor *analizori rapizi automaţi* (de exemplu, *spectrometrul de masă*), deoarece aceasta necesită o aparatură foarte costisitoare, iar aplicarea ei în clinică presupune existenţa unui personal de înaltă specializare.

Difuziunea (şi contaminarea venoasă)

Tulburările de difuziune, aşa cum pot surveni, între altele, în formele miliare ale tuberculozei pulmonare şi ale bolii *Boeck*, în fibrozele pulmonare difuze şi în stenozele mitrale, se caracterizează printr-o *diferenţă mare a presiunilor parţiale alveolocapilare ale O_2*, care este determinată de o îngreuiere a transferului gazului din alveolă în sînge.

Între alveolă şi sîngele arterial, presiunea parţială a oxigenului prezintă, în mod normal, o diferenţă de 6—9 mm Hg. După *Riley* şi *Cournand* (334—338), această diferenţă de pO_2 ($\triangle pO_2$) se poate, la rîndul ei, subdivide mai departe. Această diferenţă de presiune se explică, în parte, prin *efecte de difuziune* = *componenta de membrană* (diferenţă alveolocapilară de pO_2) şi, în parte, prin *contaminări venoase* în plămîn.

În condiţiile normale ale unei pO_2alv de 100—105 mm Hg, diferenţa de presiune condiţionată de membrana alveolară este neînsemnată (cam 1 mm Hg). Partea cea mai mare a diferenţei de pO_2 alveoloarterială se ralizează în condiţii normale, pe seama contaminării venoase a sîngelui capilar (de exemplu, prin anastomoze arteriovenoase, aflux de sînge din venele bronşice, pleurezia unor alveole neventilate ş.a.m.d.).

În condiţii de hipoxie însă (de exemplu, la o pO_2alv de 60—70 mm Hg), raportul în care efectul de difuziune şi contaminarea venoasă influenţează ΔpO_2 alveoloarterial se inversează. Aproape în întregime ΔpO_2 se realizează pe seama difuziunii şi cam numai 1 mm Hg, pe seama contaminării venoase. Această comportare opusă, condiţionată de caracteristicile curbei de disociere a oxigenului din sînge (fig. 135), este folosită de *Cournand* şi *Riley* (110), în condiţii patologice, pentru a face o *diferenţiere între difuziune şi contaminarea venoasă.*

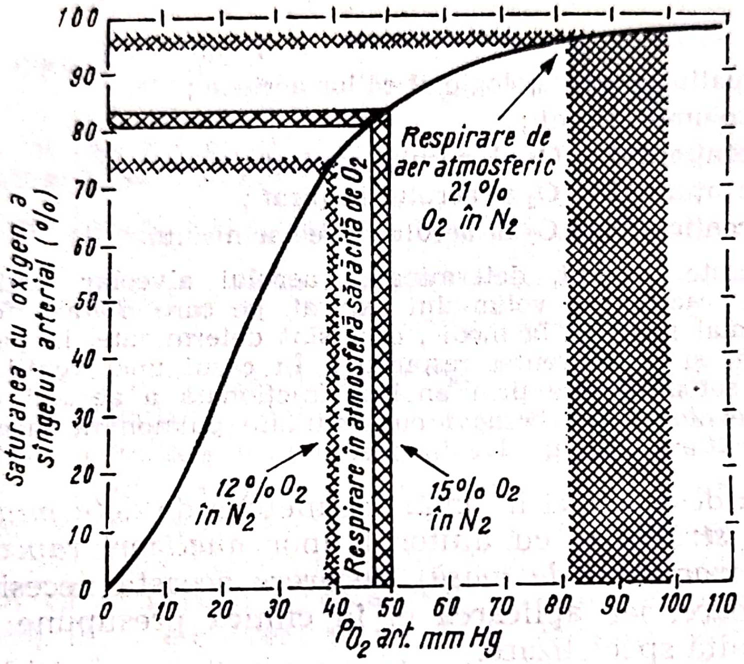


*Fig. 135. — **Legătura dintre saturaţia cu oxigen şi presiunea parţială a oxigenului din sînge, ilustrată cu ajutorul curbei de disociere a oxigenului.*** O diminuare identică a saturaţiei arteriale cu oxigen (prin amestecul de sînge venos la cel arterial) determină o scădere mare a presiunii parţiale a oxigenului în zona valorilor mari ale saturaţiei cu oxigen şi, dimpotrivă, numai o scădere mică a presiunii parţiale a oxigenului, în zona valorilor mici ale saturaţiei de oxigen.

În acest scop, aceşti autori efectuează explorările corespunzătoare ale gazelor din sînge, în condiţiile respirării a două amestecuri gazoase diferite, de exemplu în cazul respirării de *aer atmosferic* cu 21 vol% O_2 în N_2 şi în timpul respirării unui *amestec gazos sărac în O_2* cu 14 vol% O_2 în N_2. Dacă diferenţa pO_2 alveoloarterial se micşorează în timpul respirării amestecului gazos sărac în O_2, aceasta permite să se tragă concluzia că ea se realizează, în principal, printr-o *contaminare venoasă*. Respirarea unui amestec gazos sărac în O_2 are, după cum s-a amintit, o influenţă opusă asupra *componentei de membrană*.

Riley şi *Cournand* (335), folosind comportarea diferită a celor două componente în cursul respirării în atmosferă săracă în O_2, au dezvoltat un calcul complicat, care permite stabilirea difuziunii şi a contaminării venoase. Metoda originală necesită efectuarea unui cateterism cardiac şi a unei puncţii arteriale, cu introducerea unei canule à *demeure*.

Volumul curent expirat, în condiţiile respirării de aer atmosferic şi, la a doua probă, în timpul respirării în atmosferă săracă în O_2, sînt recoltate într-un spirometru Tissot. Se determină în sîngele arterial pCO_2, pO_2, CO_2 vol%, O_2 vol%, capacitatea totală şi pH-ul serului ; în amestecul de sînge venos se determină CO_2 vol% şi O_2 vol%, iar în gazul expirat — conţinutul în CO_2 şi O_2.

În privinţa calculului — foarte complicat —, vezi lucrările originale (122, 335, 336). *Premisele* esenţiale care limitează aplicarea metodei sînt următoarele :

1) constanţa minut-volumului cardiac ;
2) constanţa diferenţei medii de pO_2 alveolocapilară (= constanţa consumului de oxigen) ;
3) identitatea contaminării venoase în cursul respirării de aer atmosferic şi de aer sărac în O_2 ;
4) exactitate suficientă a curbelor de disociere a oxigenului, care sînt folosite în determinare.

Dacă s-a determinat valoarea medie a diferenţei alveolocapilare de O_2, după acest procedeu, şi dacă se cunoaşte consumul de oxigen, *capacitatea de difuziune* a oxigenului (252) poate fi calculată după formula următoare :

$$\text{Capacitatea de difuziune (D')} = \frac{\text{consum de } O_2/\text{min}}{\text{diferenţa alveolocapilară de } pO_2}$$

Capacitatea de difuziune a plămînului (D') se exprimă în ml O_2 (sau CO), care difuzează într-un minut prin plămîn pentru fiecare 1 mm Hg diferenţă de presiune : ml/min/mm Hg.

Capacitatea de difuziune este direct proporţională cu mărimea suprafeţei de schimb gazos şi invers proporţională cu grosimea „membranei". La un consum de O_2 în repaus de 200—300 ml/min. şi la o diferenţă medie alveolocapilară de O_2 de 8 mm Hg, capacitatea de difuziune este de 12 pînă la 30. La efort, ea creşte. O diferenţiere între mărimea suprafeţei de schimb şi grosimea stratului nu este posibilă în tulburările de difuziune.

Capacitatea maximă de difuziune, ca factor limitant al capacităţii funcţionale, a fost supusă de către *Riley* (339) unui studiu amănunţit. Ea este cu aproximaţie proporţională cu suprafaţa patului vascular pulmonar. În prezenţa unei capacităţi de difuziune normale, se poate presupune că nu există modificări structurale ale patului vascular pulmonar.

Evoluţia capacităţii maxime de difuziune pentru O_2 în raport cu vîrsta este prezentată în fig. 151. Evoluţia consumului maxim de oxigen în raport cu vîrsta prezintă o curbă identică.

Bartels şi colab. (21) au determinat şi ei capacitatea de difuziune, folosind metoda cu O_2. Ca şi *Riley* şi *Cournand*, aceştia utilizează metoda de integrare după Bohr ; se deosebesc însă de aceştia prin metodele folosite pentru măsurarea presiunii parțiale a O_2 în sînge, prin procedeele de calcul și prin metoda de determinare a cantității de sînge șuntat. Ei lucrează cu amestecuri respiratorii de 40 și 14% O_2 în N_2.

Capacitatea de difuziune a plămînului se poate determina utilizînd CO. *Forster* și colab. (148 *a*) au modificat metoda Krogh și punînd pacientul să inspire o dată profund un amestec gazos (0,3% CO, 10% He, 20% O_2 și 69,7% N_2), să-și rețină respirația timp de 10 secunde și să expire apoi cît mai repede posibil. Analiza CO din aerul expirat se face apoi cu ajutorul unui înregistrator cu absorbție de infraroșii, iar analiza He, cu ajutorul unui spectrograf de masă. Amănunte asupra tehnicii pot fi găsite în lucrarea citată.

Dificultățile tehnice ale metodelor de determinare a difuziunii, ca și premisele amintite limitează, din păcate, foarte mult folosirea lor în practică. Ele nu permit o utilizare clinică de rutină a acestor metode, care sînt accesibile numai laboratoarelor mari, specializate.

Din această cauză s-a ales o altă cale de *determinare indirectă*, cu ajutorul căreia să se poată obține în clinică o imagine a capacității de difuziune a plămînului (7).

Printr-un test relativ simplu, *combinînd spirografia și oximetria în condițiile unei diminuări progresive a O_2 din aerul inspirat*, se poate pune în evidență o îngreuiere a difuziunii. În tulburările de difuziune primitiv pulmonare, ca și în cele secundare din insuficiența cardiacă stîngă și stenoza mitrală se constată că, la un conținut identic de oxigen al aerului inspirat, saturația arterială cu O_2 este mai scăzută, în raport cu valorile obținute la persoane sănătoase. În tulburările de difuziune, această diferență devine semnificativă de la un conținut de 14% O_2 în N_2 al aerului inspirat (56, 340) (fig. 136, 137).

Desfășurarea investigației : în prealabil se face întotdeauna o explorare funcțională pulmonară completă prin spirografie, cu determinarea volumului rezidual și a timpului de amestec intrapulmonar, pentru a exclude existența unor tulburări ale ventilației ; se înregistrează eventual și curbe de desaturare și resaturare (vezi p. 540).

Controlul spirografic al ventilației în condițiile scăderii progresive a O_2 în cursul reinspirării aerului din sistem (sau în cursul respirării unor amestecuri gazoase definite cu conținut sărac în O_2) se realizează cu ajutorul aparatului de metabolism bazal al lui Knipping. Pentru măsurarea continuă a saturației arteriale cu O_2 se folosește un oximetru tip *Matthes, Kramer* sau *Brinkman*.

După histaminizarea pielii locului ales pentru măsurare și ajustarea oximetrului, pacientului căruia urmează să i se facă explorarea este conectat la un aparat Knipping umplut cu un volum cunoscut de aer atmosferic. Bioxidul de carbon din aerul expirat se fixează cu hidroxid de potasiu. Datorită consumului continuu de oxigen de către pacient, presiunea parțială a O_2 scade în permanență în sistemul spirografic. Diminuarea valorilor oximetrice se înregistrează automat. Valorile obținute concomitent pe cale spirografică și oximetrică se înregistrează sub forma unei diagrame într-un sistem de axe coordonate (pe ordonată : saturația arterială cu O_2 ; pe abscisă : O_2 vol% în aerul inspirat). Compararea valorilor saturației cu O_2 obținute prin oximetrie cu valorile de control obținute prin analiza gazelor din sînge cu metoda *van Slyke* a indicat o concordanță bună [diferență de aproximativ ± 1% vezi și *Zijlstra* (430)]).

În prezenţa unor tulburări ale gradientului de membrană în plămîni, saturaţia cu O_2 a sîngelui arterial scade mai abrupt şi mai precoce decît la persoanele sănătoase. Fig. 136 dă o idee clară despre comportarea

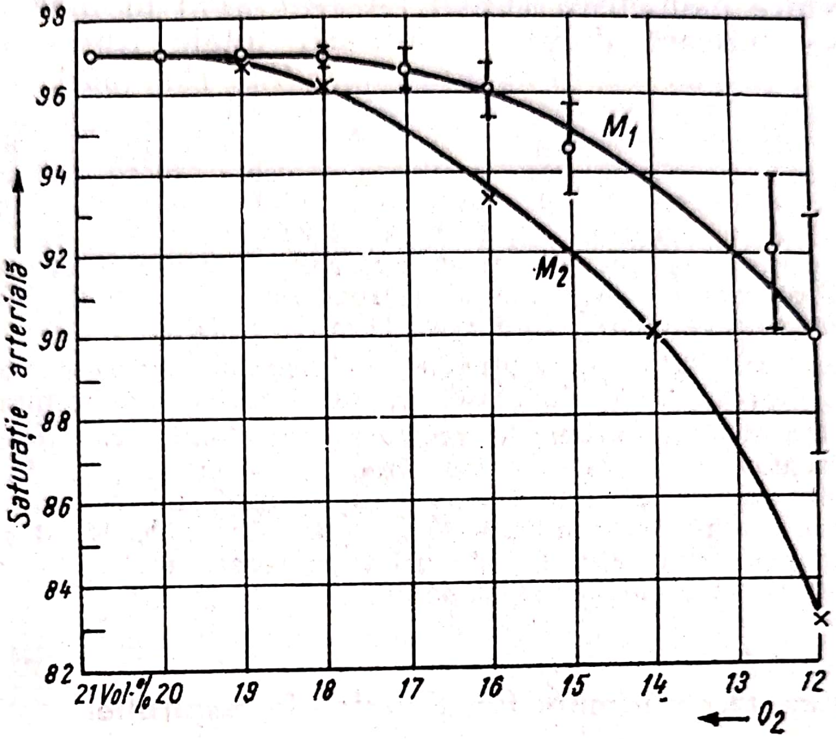


Fig. 136. — Comportarea saturaţiei arteriale cu oxigen în condiţiile diminuării progresive a oxigenului din aerul inspirat (vol. % O_2) *la sănătoşi* (M_1) *şi la pacienţi cu tulburări de difuziune intrapulmonară* (M_2). (Curbe de valori medii).

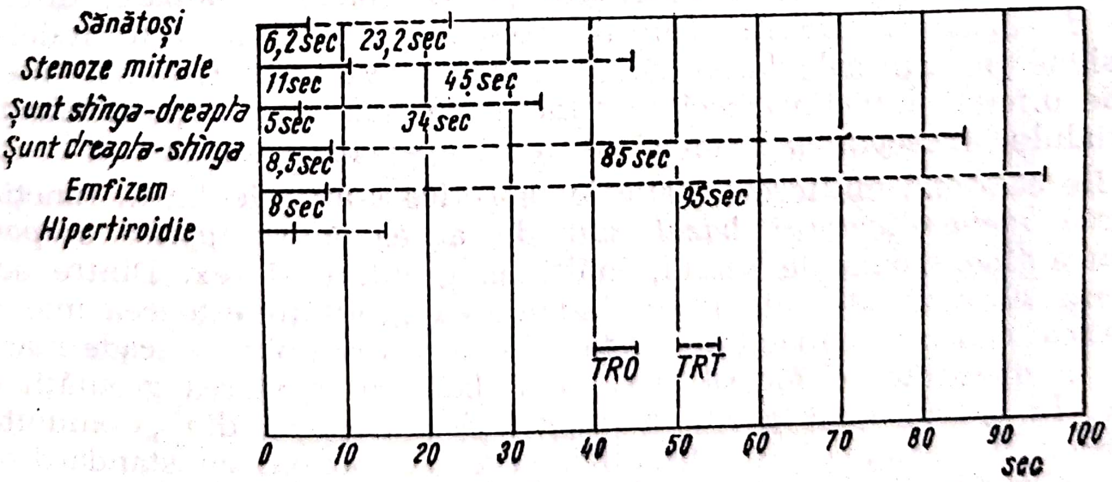


Fig. 137. — Timpul de revenire oximetrică (TRO) şi timpul de resaturare totală (TRT) la sănătoşi şi la pacienţi cu afecţiuni cardiopulmonare.

saturaţiei arteriale cu O_2 în cursul respirării într-o atmosferă săracă în O_2, dozată la persoanele sănătoase şi la pacienţi cu stenoză mitrală şi tulburări de difuziune.

Cînd saturaţia cu O_2 atinge 80%, se trece din nou la respirarea de aer atmosferic. Se măsoară timpul scurs pînă la înregistrarea oximetrică a începutului resaturării arteriale cu O_2 [timpul capilarului pulmonar = timp de revenire oximetrică (TRO) = 5—7 sec.] în mod normal şi în continuare se măsoară durata resaturării totale [timp de resaturare totală (TRT) = 15—35 sec, în mod normal ; (fig. 137) (56)].

Pentru a exclude prezenţa unor tulburări de distribuţie în plămîn, se recomandă înregistrarea unor curbe de desaturare şi resaturare (7). Pentru înregistrarea curbelor de desaturare, se introduce în spirograful Knipping cu stabilizare orizontală (fig. 152, 156) un amestec gazos sărac în O_2 conţinînd 12% O_2 în N_2 cu 5% H_2. După conectarea pacientului la aparat, se obţine o curbă de diluţie a H_2 în volumul reprezentat de sistemul spirografic + volumul toracelui (vezi şi „Determinarea aerului rezidual", după metoda cu H_2 p. 561).

Concomitent cu curba de diluţie, se înregistrează oximetric curba reducerii saturaţiei cu O_2. La persoanele sănătoase, cele două curbe se suprapun.

Pentru înregistrarea curbei de resaturare, pacientul va respira la început, dintr-un sac Douglas, un amestec gazos sărac în O_2, cu 12% O_2 în N_2. Cînd oximetrul indică o valoare constantă a saturaţiei arteriale cu O_2, pacientul este conectat la un spirograf conţinînd 25—30% O_2 în N_2 + 5% H_2 şi se înregistrează concomitent curba de diluţie a H_2 şi curba de resaturare. Şi în acest caz, cele două curbe se suprapun la persoanele sănătoase.

Valorile teoretice ale mărimilor funcţionale ale respiraţiei

Pentru aprecierea stărilor patologice se presupune că sînt cunoscute *valorile normale şi zona de dispersie* a acestora.

Pe baza constatărilor efectuate pe persoane sănătoase, diferitele grupe de lucru au stabilit valorile teoretice, indicînd şi formulele de regresiune pentru calcularea acestor valori. Valorile teoretice prezentate de diferiţi autori variază în funcţie de mărimea şi particularitatea materialului observat, precum şi de felul aparaturii folosite.

De cele mai multe ori, valorile teoretice s-au calculat în funcţie de valoarea *metabolismului bazal* sau de aceea a *suprafeţei corporale*, pentru a ţine seama de vîrstă, înălţime, greutate şi sex. Dintre aceste elemente de bază ale calculului, includerea greutăţii este cea mai problematică, deoarece capacitatea vitală — spre exemplu — scade mai degrabă în obezitate în loc să crească o dată cu creşterea greutăţii corporale. În cadrul unei grupe de lucru, făcînd parte din „Comunitatea europeană a cărbunelui şi oţelului", care s-a ocupat cu standardizarea examenelor funcţionale, s-au calculat — pe baza unor măsurători efectuate pe 3 153 de muncitori din industria montană în cursul anilor 1955—1960 — valorile normale ale parametrilor ventilaţiei, precum şi deviaţiile standard logaritmice ale acestora (53) ; cu această ocazie, *Cara* a stabilit că *la oamenii sănătoşi volumele pulmonare sînt proporţionale cu înălţimea corporală la cub.* Coeficienţii pentru diferitele volume pulmonare sînt prezentaţi în tabel de la p. 544 (cifra 15).

Întrucît, pentru înțelegerea rezultatelor examenelor funcționale respiratorii prezentate în literatură, este necesară o cunoaștere a formulelor uzuale folosite pînă acum, în cele ce urmează se prezintă formulele (pe bază de coeficienți) de regresiune propuse de diferiții autori.

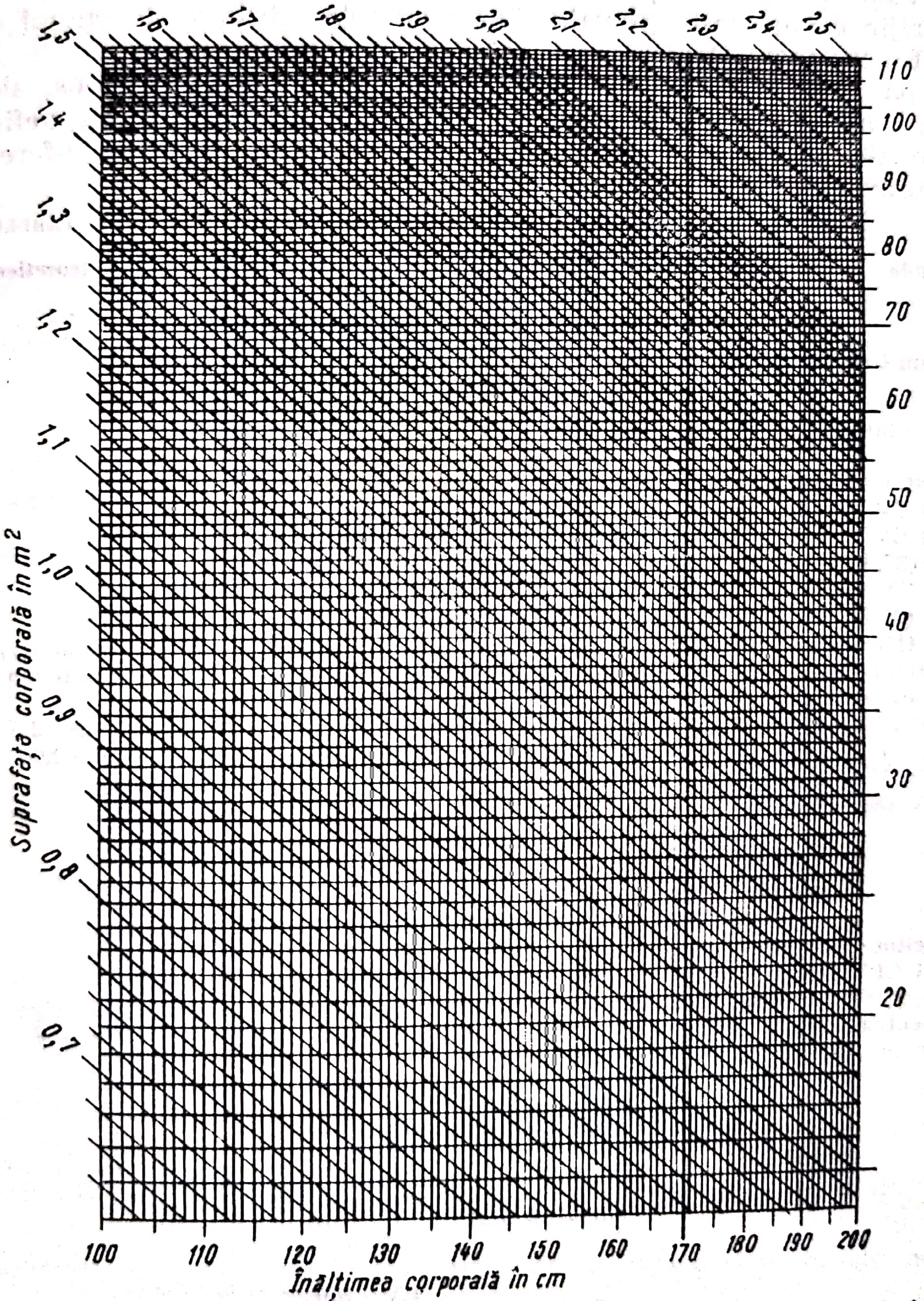


Fig. 138. — Nomogramă pentru determinarea suprafeței corporale după formula lui DuBois (Cara).

Metabolismul bazal teoretic (standard) se calculează în mod corespunzător după tabelele lui *Kestner și Knipping* (219); *suprafața corporală* se obține cel mai simplu din nomograma construită după formula *Du Bois* (127) (fig. 138).

Valorile teoretice și normale prezentate mai înainte constituie doar un sprijin aproximativ în valorificarea datelor obținute în cursul explorării funcționale. Devieri mai mici nu trebuie considerate de îndată drept patologice. Numai devierile evidente, ca mărime și sens, ale mai multor valori permit tragerea unor concluzii sigure asupra deficitelor funcționale ale respirației, cordului și circulației, ca și o diferențiere a tulburărilor respiratorii.

TABELUL LXX

Formule (pe bază de coeficienți) de regresiune pentru stabilirea valorilor teoretice ale parametrilor respirației

1. Consum teoretic de oxigen/min = $\dfrac{\text{Metabolism bazal teoretic}}{7{,}07}$

2. Debit ventilator teoretic de repaus = Metabolism bazal teoretic · 4,73 (după *Knipping*[219])

3. Capacitate vitală (CV) teoretică:
   a) CV teoretică după *Gaubatz*[163] = Metabolism bazal teoretic · 2,3
   b) CV teoretică după *Cournand*[15,109] pentru bărbați =
   (27,63 — 0,112 · vîrsta în ani) · înălțimea corporală în cm
   CV teoretică după *Cournand*[15,109] pentru femei =
   (21,78 — 0,101 · vîrsta în ani) · înălțimea corporală în cm
   (Formula *Cournand* pentru calcularea CV este valabilă pentru indivizii culcați; pentru cei care șed pe scaun sau stau în picioare — în cursul explorării — valorile obținute din formula de mai sus se vor înmulți cu 1,05)
   c) CV teoretică după *West*[7] pentru bărbați = suprafața corporală în m^2 · 2,5
   c) CV teoretică după *West*[7] pentru femei = suprafața corporală în m^2 · 2,0
   d) CV teoretică după *Cara*[85,86]
   CV teoretică (15—17 ani) = suprafața corporală · 2,4
   (18—29 ani) = suprafața corporală · 2,5
   (30—39 ani) = suprafața corporală · 2,4
   (40—49 ani) = suprafața corporală · 2,2
   (50—70 ani) = suprafața corporală · 2,0

4. Capacitate pulmonară totală (CPT) teoretică:
   a) CPT teoretică după *Anthony*[7] = CV teoretică · 1,32
   b) CPT teoretică după *Baldwin, Cournand* și *Richard*[15]
   pentru bărbați și femei;
   în poziție culcată: CPT teoretică

$$(16-34 \text{ ani}) = \frac{CV \cdot 100}{80{,}0}$$

$$(35-49 \text{ ani}) = \frac{CV \cdot 100}{76{,}6}$$

$$(50-69 \text{ ani}) = \frac{CV \cdot 100}{69{,}2}$$

TABELUL LXX (continuare)

5. Ventilația maximă teoretică:

a) Valori minime ale ventilației maxime teoretice după *Valentin* și *Venrath*[7]:
Ventilația maximă teoretică = CV teoretică · 22 (la persoane pînă la 45 ani)
Ventilația maximă teoretică = CV teoretică · 17 (la persoane peste 45 ani)

b) Ventilația maximă teoretică după *Baldwin*, *Cournand* și *Richards*[15–17] (în picioare):
Ventilația maximă teoretică (bărbați) =
[86,5 — (0,522 · vîrsta în ani)] · suprafața corporală
Ventilația maximă teoretică (femei) =
[71,3 — (0,474 · vîrsta în ani)]. suprafața corporală

c) Ventilația maximă teoretică după *Cara*[88]:
Ventilația maximă teoretică (15—17 ani) = suprafața corporală · 55
(18—29 ani) = suprafața corporală · 60
(30—39 ani) = suprafața corporală · 55
(40—49 ani) = suprafața corporală · 50
(50—59 ani) = suprafața corporală · 40
(60—70 ani) = suprafața corporală · 35

6. Valoarea teoretică a raportului de durată a ventilației după *Knipping*[7] (raportul dintre durata inspirației și durata expirației) = 1,0: 1,0 pînă la 1,0 : 1,5

7. Valoarea teoretică a echivalentului ventilator al oxigenului

$$\text{după } \textit{Anthony}^{7} = \frac{\text{Ventilația teoretică} \cdot 100}{\text{Consum teoretic de oxigen/min}} = 2{,}8 - 3{,}5$$

8. Volum expirator maxim teoretic (după *Tiffeneau* și *Pinelli*[386]):
VEMS teoretic = 80 % din capacitatea vitală măsurată
(Volumul maxim de aer expirat obținut în prima secundă a unei expirații forțate care urmează unei inspirații maxime va fi exprimat în cm³ *și* în % din capacitatea vitală măsurată)

9. Volumul rezidual teoretic după *Kaltreider*, *Fray* și *Van Zile-Hyde*[216]:
VR teoretic (15—25 ani) = 19,3 % din CPT
(25—35 ani) = 20,8 % din CPT
(35—45 ani) = 23,5 % din CPT
(45—55 ani) = 25,3 % din CPT
(55—65 ani) = 30,8 % din CPT

10. Timp de amestec intrapulmonar (timpul de mixică) teoretic măsurat cu metoda termoelectrică a lui *Knipping*, după cercetări ale lui *Bolt*, *Valentin și Venrath*[7]:
Timp de mixică = 50 — 140 sec.

11. Indicele velocității aerului (AVI) după *Gaensler*[157]:
(coeficientul de eficiență ventilatorie)

$$\text{AVI} = \frac{\text{Ventilația maximă actuală} \cdot \text{CV teoretică}}{\text{Ventilația maximă teoretică} \cdot \text{CV actuală}} = 1{,}0$$

12. Ventilația alveolară după *Fenn*, *Rahn* și *Otis*[135–137]; *Enghoff*[130,131]; *Rossier* și *Blikkenstorfer*[347]:

$$V_A = \frac{0{,}864 \cdot \dot{V}_{CO_2}}{P_{ACO_2}} = 3{,}5 - 5 \text{ litri/min}$$

13. Ventilația spațiului mort:
Ventilația spațiului mort = Debit ventilator de repaus — ventilație alveolară

$$\text{Raportul: } \frac{\text{ventilație alveolară}}{\text{ventilația spațiului mort}}$$

reprezintă, în repaus și în condiții normale, aproximativ 4 :1 și nu se modifică simțitor în cursul efortului

TABELUL LXX (continuare)

14. Presiunile parţiale ale gazelor respiratorii în aer şi singe, în mm Hg, după *Richards* [331]

	Aer inspirat (aer atmosferic)	Aer alveolar	Singe arterial	Singe venos
O_2	158,0	103,5	94,2	38,0
CO_2	0,03	37,8	37,8	42,5
N_2	597,0	571,7	571,7	571,7
H_2O	5,0	47,0	47,0	47,0
Presiune barometrică totală	760,03	760	750,7	699,2

15. *Relaţiile volumelor respiratorii cu înălţimea corporală şi vîrsta:*
Valori medii şi deviaţii standard logaritmice
(Comunitatea europeană a cărbunelui şi oţelului)

Vîrsta	Medii logaritmice					
	CV/I^3	VR/I^3	CPT/I^3	VR.100/CPT	$VEMS/I^3$	$\frac{VEMS.100}{CV}$
18—19 ani	0,990	0,240	1,230	19,5	0,812	82,0
20—29 ani	1,025	0,275	1,300	21,0	0,818	80,0
30—34 ani	1,020	0,300	1,320	22,5	0,795	78,0
35—39 ani	1,010	0,310	1,320	23,5	0,778	77,0
40—44 ani	1,000	0,320	1,320	24,3	0,757	75,5
45—49 ani	0,990	0,330	1,320	25,0	0,737	74,5
50—54 ani	0,970	0,350	1,320	26,5	0,713	73,5
55—59 ani	0,950	0,370	1,320	28,0	0,684	72,0
60—64 ani	0,930	0,390	1,320	29,5	0,651	70,0
$(\sigma/M)\cdot 100$ *	9%	17%	12%	6%	10%	7%
$(2\sigma/M).100$ *	17%	31%	22%	11%	19%	13%

* La VR/CPT şi VEMS/CV este vorba de σ sau 2 σ în loc de $(\sigma/M).100$ sau $(2\sigma/M).100$

Pentru calcularea volumelor pulmonare teoretice corespunzătoare diferitelor vîrste, coeficienţii indicaţi în tabel se vor înmulţi cu înălţimea corporală ridicată la puterea a 3-a.

Pentru valorile teoretice ale lucrătorilor din industria montană, o prezentare, sub formă de tabele, a valorilor normale şi a limitelor lor inferioare se găseşte la *Bolt* şi colab. [63].

TABELUL LXXI

Valorile respiratorii normale

Mărimi de referinţă: *Metabolism bazal*: 1 300—1 600 kcal
(în funcţie de vîrstă, înălţime, greutate, sex).
Suprafaţa corporală: 1,70—2,00 m² (în funcţie de înălţime şi greutate)

A. În condiţii de repaus:

Consum de O_2	180—230 cm³/min
Eliminare de CO_2	145—230 cm³/min
Coeficient respirator (CR)	0,8—1,0

TABELUL LXX (continuare)

Debit ventilator (ventilaţia)	6,0–8,0 l/min
Raportul de durată a ventilaţiei (raportul dintre durata inspiraţiei şi durata expiraţiei)	1,0: 1,0 – 1,5
Capacitate vitală (CV)	3,5 – 5,0 l
Volum inspirator de rezervă (VIR) = = 35–40% din CV	≈ 1 500 – 2 000 cm^3
Volum expirator de rezervă (VER) = = 20 – 25% din CV	≈ 800 – 1 500 cm^3
Volum curent (Vc) = 10 –15% din CV	≈ 350 – 600 cm^3
Volum rezidual (VR)	≈ 1 000 – 1 400 cm^3
Capacitate pulmonară totală (CPT)	≈ 4 500 – 6 500 cm^3
Volum expirator maxim pe secundă (VEMS) = 2 800 – 4 000 cm^3	= 80% din CV/sec
Debit ventilator maxim	80 – 120 l/min
Spaţiu mort fiziologic (SM)	130 – 200 cm^3
Timp de mixică pentru H_2	50 – 140 sec
Ventilaţie alveolară	3,5 – 5,0 l/min

B. *În condiţii de efort la ergometru*:

lucru mecanic la manivela ergometrică,
lucru mecanic la bicicleta ergometrică

Lucru mecanic efectuat la manivela ergometrică	30 W	60 W	90 W	120 W	150 W
Consum de O_2 în ml/min	1 000	1 400	1 800	2 200	2 600
Debit ventilator în litri/min	20	30	45	60	75

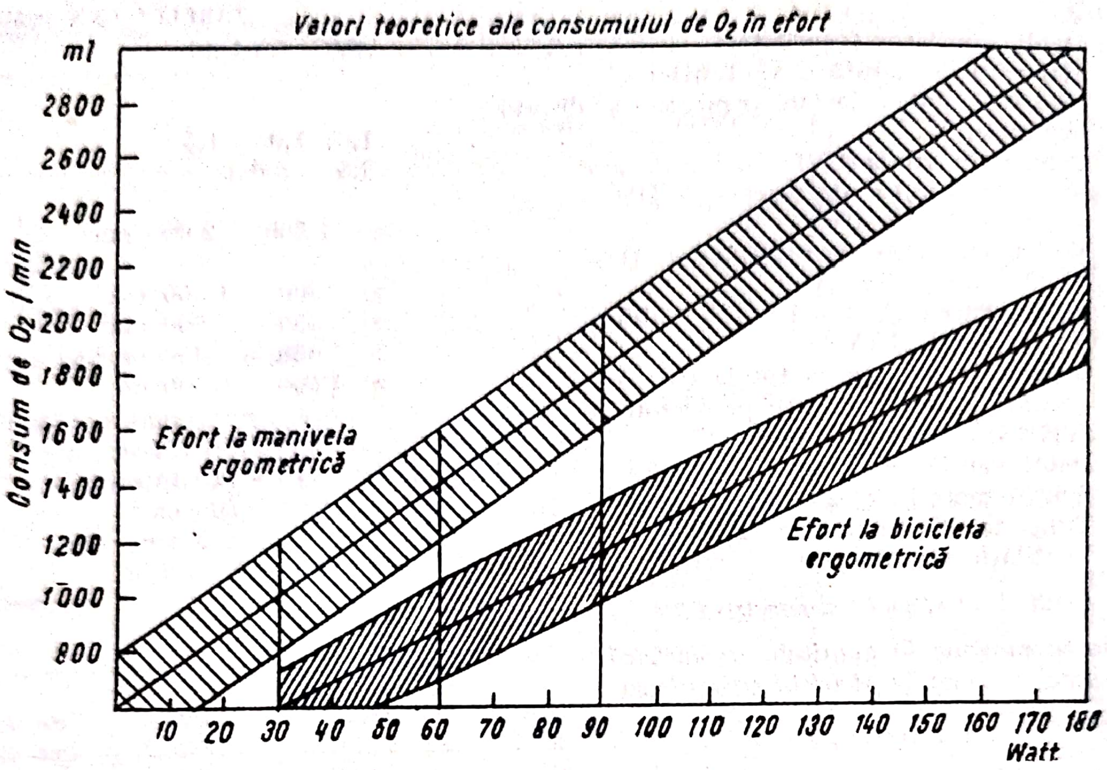
Zona de dispersie a valorilor normale: Debitul ventilator: ± 10 l; consumul de oxigen ± ± 200 cm^3
(după *Knipping, Bolt, Valentin, Venrath*)

Lucru mecanic la bicicleta ergometrică	30 W	60 W	90 W	120 W	150 W
Consum de O_2 în ml/min	600	800	1 160	1 420	1 700
Debit ventilator în litri/min	15	20	25	30	35

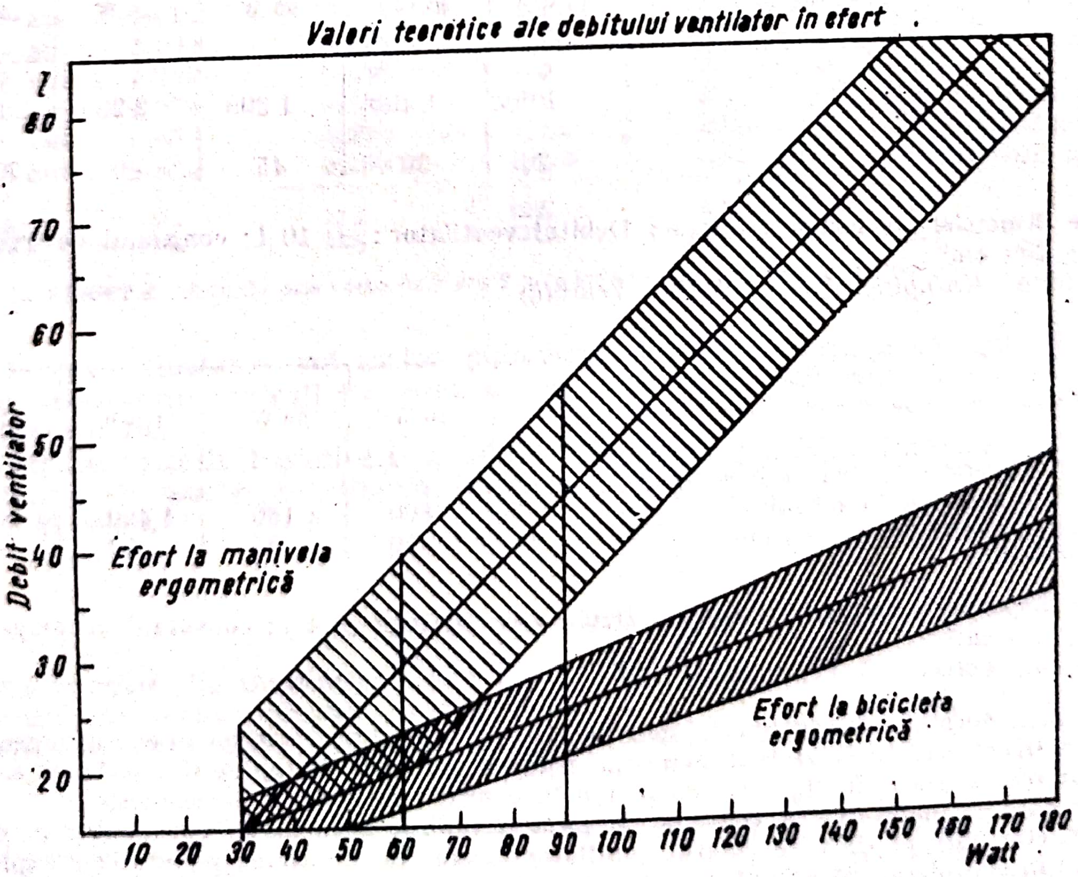
Zona de dispersie a valorilor normale: Debitul ventilator: ± 4 l; consumul de oxigen: ± ± 185 cm^3
(după *Anthony* şi *Venrath*)

Valorile normale ale consumului de oxigen şi ale debitului ventilator în cursul supraîncărcării prin diferite trepte de efort la manivela ergometrică după *Knipping* şi la bicicleta ergometrică sînt redate grafic în fig. 139, cu luarea în considerare a zonei de dispersie.

O dată cu înaintarea în vîrstă se micşorează valorile normale ale consumului de oxigen în cursul efortului, în timp ce debitul ventilator creşte. În aprecierea rezultatelor explorării, se va lua în considerare şi gradul de antrenament al pacientului.



Valori teoretice ale consumului de O_2 în efort



Valori teoretice ale debitului ventilator în efort

Fig. 139. — *Valorile teoretice ale consumului de oxigen, și debitul ventilator în efort* (la manivela ergometrică, la bicicleta ergometrică).

TABELUL LXXII

Valorile normale ale sîngelui arterial

Capacitatea de O_2 (vol. %)	19,5–20,5 vol. %
Saturaţia cu O_2 (%)	95,0–97,0 %
Presiunea parţială a O_2 (mm Hg)	85,0–100,0 mmHg
Presiunea parţială a CO_2 (mm Hg)	37,8–40,0 mmHg
Conţinutul de CO_2 a plasmei (vol. %)	54–57 vol. %
pH în plasmă	7,38–7,41

Metode de explorare funcţională respiratorie

Metodele utilizabile în investigarea funcţională a respiraţiei sînt variate. Ele contribuie la elucidarea diferitelor aspecte ale fiziopatologiei respiraţiei şi micii circulaţii şi se pot completa reciproc, în mod eficace, în anumite probleme. În general, este util să se deosebească *metodele de rutină* de metodele rezervate *laboratoarelor de fiziopatologie cu o înaltă specializare*. Hotărîtor este în ce măsură munca practică de rutină din clinică face posibilă şi necesară folosirea universală a metodelor de care dispunem.

Păreri diferite despre posibilităţile de folosire a metodelor, ca despre capacitatea lor de a furniza informaţii valabile au dus uneori le neînţelegeri. Noi susţinem folosirea cu prioritate a procedeelor avînd un caracter „intervenţionist“ mai puţin pronunţat. O condiţie esenţială o constituie fireşte exactitatea datelor furnizate, care trebuie în acelaşi timp să fie şi suficiente, în raport cu scopul propus. O considerare critică a acestor puncte de vedere va evita ca metode folositoare să fie suprasolicitate şi ca să se ajungă la o hipertrofie unilaterală a medicinei de laborator.

Este de dorit ca folosirea metodelor de explorare funcţională să contribuie la formularea simplă a unor cunoştinţe noi, care să îmbogăţească practica şi s-o înarmeze, pentru a putea sesiza şi aprecia, cu mijloace simple, deficitele funcţionale.

Ceea ce *practicianul* poate efectua fără resurse prea mari, este mai mult decît se bănuieşte în general.

Chiar de la inspecţie, se pot trage concluzii din intensitatea unei cianoze existente şi a unei dispnei, din felul respiraţiei (respiraţie amplă în coma diabetică, respiraţie tip Cheyne-Stokes, respiraţie tip Kussmaul ş.a.m.d.) şi mai departe din raportul dintre durata inspiraţiei şi cea a expiraţiei. Acesta din urmă se poate controla cel mai bine cu ajutorul auscultaţiei.

Măsurarea circumferinţei toracelui înainte şi după o respiraţie forţată în sensul unei ventilaţii maxime poate, în anumite împrejurări, să dea indicaţii despre o eventuală dilatare, consecutivă unor stenoze bronşice. Capacitatea vitală se poate măsura, cu încredere, cu ajutorul spirometrului simplu al lui Hutchinson. Pentru a evita o influenţare voluntară a valorilor de către persoana investigată, spirometrul va fi aşezat în afara cîmpului vizual.

Calitatea fluxului expirator se poate controla punînd pacientul să sufle în palma exploratorului, să tușească sau să umfle un balon de cauciuc. Cu un simplu *fluometru Peak* [*Wright* și *McKerrow* (423)] se poate măsura volumul expirat pornind de la cunoașterea presiunii dezvoltate în cursul unei expirații forțate. O investigare cu privire la o eventuală existență a unei dispnei este posibilă, în modul cunoscut, prin urcarea unor trepte, sub controlul frecvenței respiratorii.

Deoarece în afara acestor metode de examinare simple, orientative, în anumite cazuri vor trebui făcute, în raport cu cele mai variate indicații, și aprecieri *cantitative* asupra stării funcționale, se vor descrie — în cele ce urmează — în special acele metode de investigare funcțională care s-au impus în clinică. Metodele de investigare fiziologică, de înaltă specialitate, vor fi amintite numai în măsura în care aceasta prezintă importanță din perspectiva practicii — pentru privirea de ansamblu.

Spirografia

Prin *spirografie* se înțelege înregistrarea automată, neîntreruptă și direct vizibilă a mărimilor ventilatoare, într-un sistem de coordonate volum-timp. Pentru clinică, este esențial faptul că examenul spirografic poate fi repetat și reprodus oricît de des.

Spirometria simplă începe cu *John Hutchinson* (210), care a determinat în 1846, pentru prima dată, volumul aerului expirat și capacitatea vitală cu ajutorul unui aparat asemănător cu un gazometru. *Barcroft* (19), *Krogh* (245—252) și *Benedict* (32) au aplicat apoi cu succes *spirografia* în fiziologia respirației. Însă de-abia *Brauer* și *Knipping* și școala lor [*Anthony* (5, 6), *Hermannsen* (191—193) ș.a.] au dezvoltat spirografia ca o *metodă de investigare clinică*.

Mărimile ventilatoare și valorile lor normale, ca și calcularea valorilor spirografice teoretice au fost prezentate la p. 520 și următoarele și la p. 540 și următoarele; aprecierea și interpretarea devierilor patologice ale mărimilor ventilației vor fi prevăzute cu ocazia discutării insuficienței respiratorii.

Metodologie

Pentru cercetarea mărimilor ventilației se folosesc *sisteme deschise* și *închise*.

Sisteme deschise

Printre sistemele deschise, respectiv semideschise, *spirometrul Tissot* este cel mai folosit în laboratoarele de fiziologie (fig. 140).

Pacientul respiră, cu nasul astupat, printr-o piesă bucală din cauciuc, care comunică direct cu camera cu supape. Această cameră permite inspirarea de aer atmosferic, o dată cu închiderea circuitului spre spirometru. În cursul expirației, se produce blocarea căii de acces a aerului atmosferic și deschiderea circuitului spre spirometru, în care se adună aerul expirat.

S-au depus eforturi, pentru menţinerea spaţiului mort al camerei cu supape în limite cît mai mici cu putinţă şi micşorarea rezistenţei supapelor, care influenţează defavorabil un debit ventilator mare. Pe lîngă aceasta, tot în scopul diminuării rezistenţei s-a mărit şi diametrul furtunului, prin care aerul ajunge în spirometru, faţă de modelele mai vechi.

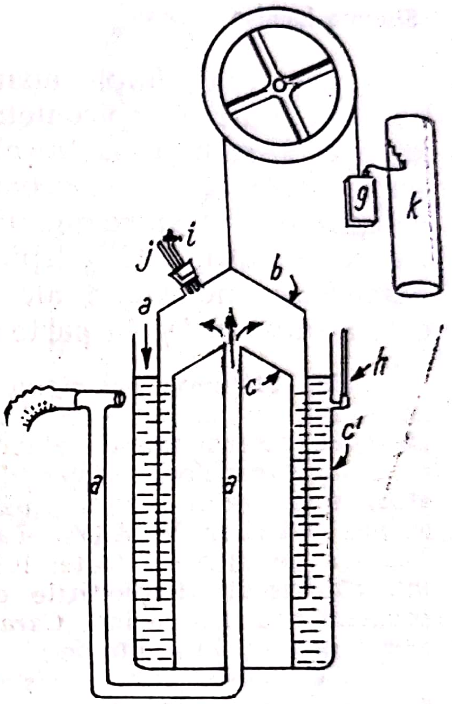


Fig. 140. — *Spirometrul Tissot :* *a* — conductă de alimentare ; *b* — clopotul spirometrului cu un conţinut de 100 pînă la 600 l ; *c, c'* — recipientul spirometrului ; *d* — apă ; *g* — contragreutatea ; *h* — indicator de nivel ; *i* — tubulură pentru recoltarea de probe de aer ; *j* — termometru ; *k* — chimograf.

Clopotul spirometrului, echilibrat printr-o contragreutate, are un volum de 100—600 l. Aerul expirat, adunat în clopotul spirometrului, este înregistrat volumetric, cu ajutorul unui chimograf.

Probe de aer, extrase din clopotul spirometrului, sînt analizate, după metoda *Haldane* sau *Scholander*, în ceea ce priveşte conţinutul lor în CO_2 şi O_2.

La mărimea clopotului, o eroare de citire la 1 mm pe spirogramă poate însemna o eroare de volum de peste 200 cm^3. Din această cauză, este de preferat aprecierea mărimilor ventilaţiei cu un sistem spirografic în circuit închis.

Pentru recoltarea aerului expirat, se poate folosi şi un sac Douglas, care prezintă avantajul că schimbul gazos poate fi studiat şi în cursul unui efort nelegat de un anumit loc. El are însă dezavantajul că în cursul cercetării lipseşte o înregistrare şi prin aceasta un control obiectiv al ventilaţiei. Mai trebuie ţinut seama şi de difuziunea de CO_2 şi O_2 prin peretele de cauciuc. Pe acest considerent, volumul de aer expirat va fi determinat imediat după terminarea investigaţiei, prin golirea lui într-un spirometru Tissot sau cu ajutorul unui contor de gaz şi se va analiza conţinutul în CO_2 şi O_2 al unei probe, ca şi în cazul folosirii spirometrului Tissot.

În vederea efectuării unor determinări de lungă durată a consumului de oxigen şi a eliminării de CO_2 în timpul lucrului, în fabrici şi uzine, *E. A. Müller* dirijează aerul expirat direct printr-un contor de gaze mic, care se poartă pe spinare. La fiecare expiraţie, o mică porţiune din aerul expirat este extrasă automat într-o pungă de cauciuc, a cărei eroare de difuziune este eliminată. Analizarea probei de aer şi multiplicarea cu volumul total respirat, indicat de contorul de gaze, permit astfel măsurarea consumului de O_2 şi a eliminării de CO_2 pe întreaga durată a unui schimb de lucru.

Din cauza analizelor de gaze pe care le reclamă, dispozitivele de investigare în circuit deschis și semideschis — utilizabile în cercetările de fiziologie și fiziologia muncii — au găsit o mai mică utilizare în clinică.

Sisteme închise

Cele mai simple aparate închise de investigare a schimbului gazos constau dintr-un spirometru prezentînd cîte un furtun de alimentare și de evacuare, o piesă bucală conectoare între supapa inspiratoare și cea expiratoare și un absorbant de CO_2, intercalat în circuit, între pacient și spirometru (spirometrul Knipping, model tropical, 1922 ; spirometru Benedict-Roth, 1922 ; spirometru Krogh, 1923). De atunci, au apărut numeroase modificări ale acestor tipuri de bază, de calitate diferită și care au fost iarăși în parte părăsite.

Fig. 141 redă principiul spirografului închis, care funcționează cu umplerea sistemului cu oxigen, care își găsește întrebuințarea în cercetări mai simple (de exemplu, determinarea metabolismului bazal). În afară de spațiul mort al mecanismului supapelor, rezistențele supapelor și a conductelor mai exercită și ele un efect nefavorabil asupra măsurării exacte a mărimilor ventilației, în special asupra valorilor VEMS și a ventilației maxime. Persoana investigată trebuie să împingă cu ajutorul forței lui expiratoare coloana de aer prin absorbant și prin întregul circuit. Explorările efectuate cu aceste sisteme în cursul efortului sînt problematice. De curînd, *Cara* (53), a indicat o aranjare a supapelor, care reduce aceste greutăți în limite pe cît posibil suportabile.

Din aceste motive, sistemele în circuit închis fără supape, după principiul spirografului Knipping cu aerul circulînd în sistem (sub impulsul unei pompe sau al unui ventilator) au corespuns mai bine așteptărilor.

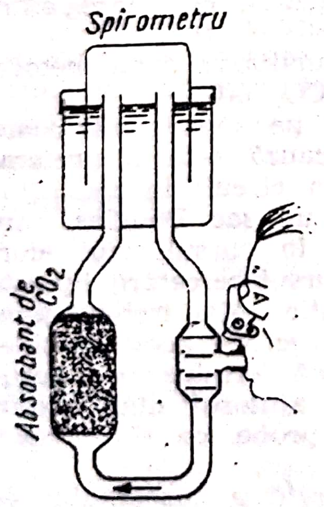


Fig. 141. — *Spirograf*. Sistemul în circuit cel mai simplu, constînd din piesa bucală cu supape, absorbant de CO_2 și spirometru (model tropical, *Knipping*, 1922).

Spirograful Knipping (fig. 142) este un aparat pentru studiul schimbului gazos, fără supape, în circuit închis, la care pacientul este conectat etanș, prin intermediul unei piese bucale sau al unei măști lipsită de spațiu mort. El inspiră din clopotul spirometrului aer, oxigen sau un alt amestec gazos definit. O pompă rotativă cu lamele sau un ventilator, inclus în sistem, asigură circulația amestecului gazos în sistem. Bioxidul de carbon expirat se fixează cu hidroxid de potasiu sau cu var sodat. Clopotul spirometrului, etanșat prin apa din recipient, ca singura parte mobilă a sistemului, coboară sau urcă în concordanță cu orice modificare de volum a sistemului. Cu ajutorul unui chimograf cu mai multe viteze, modificările de volum se înregistrează pe hîrtie înregistratoare, etalonată, sub formă de curbe.

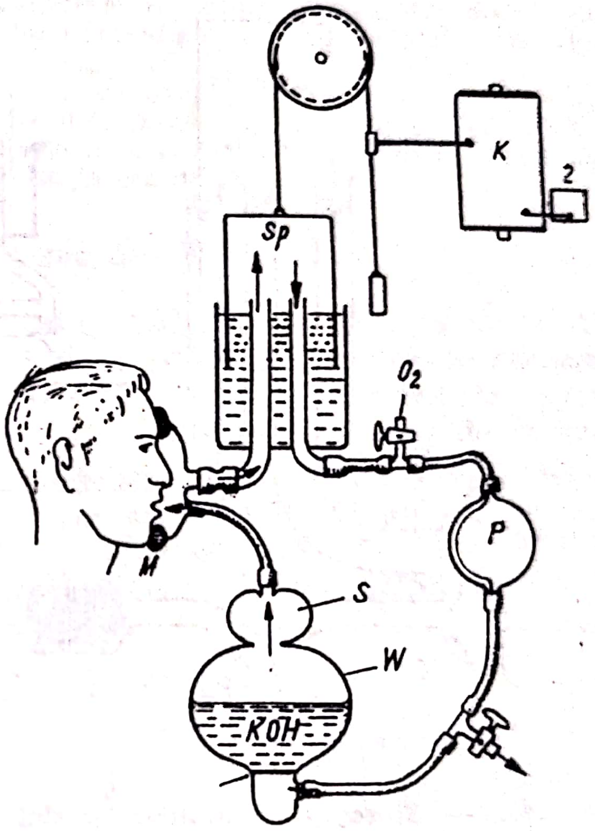


Fig. 142. — *Spirograful Knipping* (aparat de bază pentru determinarea metabolismului bazal și pentru explorarea funcțională spirografică de repaus).

Inspirației îi corespunde o ascensiune a curbei, iar expirației, o coborîre a curbei. Deoarece pacientul extrage din sistem oxigen, în timp ce bioxidul de carbon expirat este absorbit, conținutul gazos al sistemului diminuează continuu, corespunzător cu consumul de oxigen, ceea ce se exteriorizează într-o ascensiune în trepte a vîrfurilor inferioare ale respirațiilor. Consumul de oxigen se poate astfel citi în timpul explorării.

Elementele constitutive (spirometru, pompă, sticlă spălătoare de CO_2, conectoare pentru pacient) prezentate în fig. 142 se regăsesc în cunoscutul *aparat pentru metabolism bazal* al lui *Knipping* (1924), care trebuie considerat aparatul cel mai simplu pentru explorarea exactă a schimburilor gazoase în clinică și în practica medicală.

Pentru explorările spirografice de repaus în condițiile respirării de oxigen, acest aparat face față tuturor pretențiilor.

Pentru explorările efectuate *în condiții de efort,* dimensiunile diferitelor părți ale sistemului au fost mărite în mod corespunzător. Pentru evitarea unei reinspirări a aerului prin circulație retrogradă a acestuia, debitul pompei va trebui să fie cel puțin de două ori mai mare decît ventilația maximă care urmează să fie înregistrată. Prin intercalarea unui *stabilizator de O_2,* se evită o scădere a conținutului în O_2 al aerului din sistem, atunci cînd se respiră amestecuri gazoase, care corespund din punctul de vedere al compoziției lor — de exemplu — cu condițiile

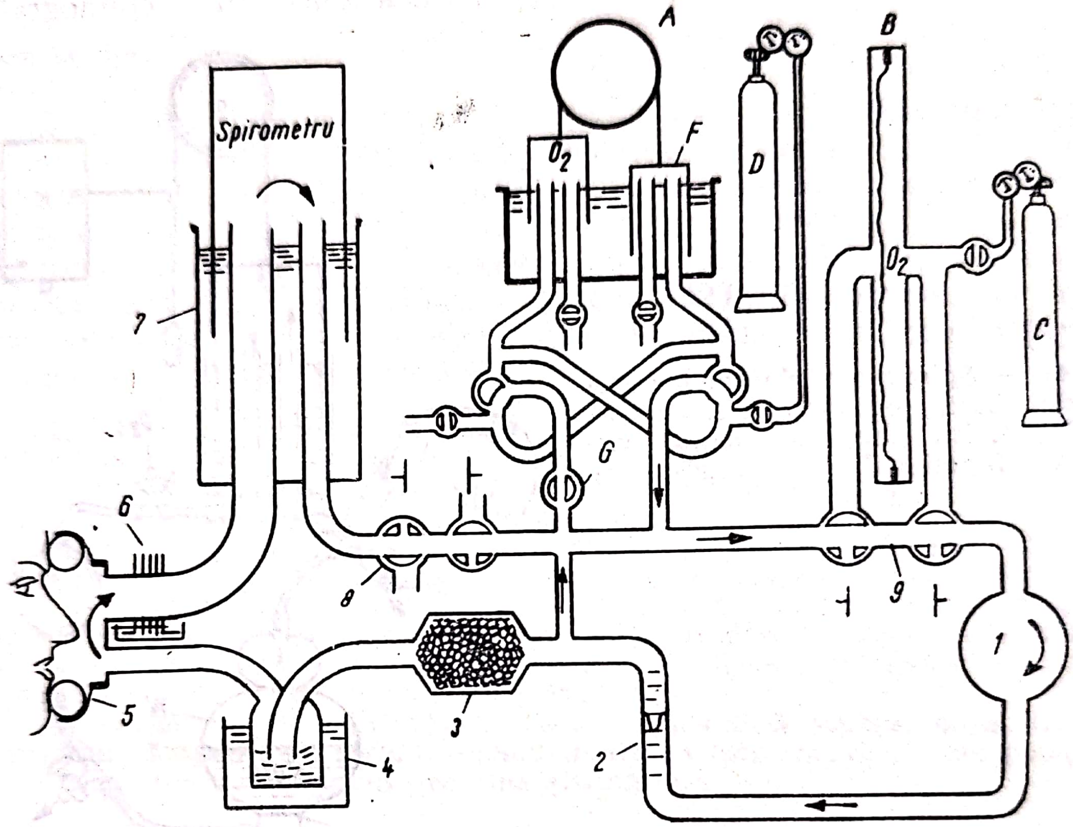


Fig. 143. — Spirograf Knipping, model mare, pentru explorarea funcțională a plămînului și a circulației în repaus și în efort.

1 — suflantă, care reliefează mișcarea aerului în circuit ; *2* — fluometru, care indică viteza de circulație a aerului ; *3* — absorbant, care leagă CO_2 ; *4* — dispozitiv de răcire prin barbotare, care condiționează adecvat aerul din sistem, premisă pentru obținerea unei respirații normale ; *5* — mască, piesă de conectare a pacientului la aparat ; *6* — dispozitiv lamelar de răcire, care nivelează condițiile fizice ale gazului ; *7* — spirometru care vizualizează și înregistrează fenomanele ventilatorii ; *8* — dispozitiv de aerisire, care efectuează aerisirea spriografului și conectarea pacientului la aparat ; *9* — comutator, care face trecerea de la respirarea de aer atmosferic la respirarea de oxigen (vezi vasul de echilibrare B). În derivație cu circuitul se află : sistemul de stabilizare a aerului *(A)* care înlocuiește oxigenul consumat de pacient, pentru menținerea unui conținut normal în oxigen (aproximativ 21% la respirarea din spirograful umplut cu aer) ; vasul de echilibrare *(B)* (aferent comutatorului) care efectuează schimbarea aer-oxigen fără întreruperea înregistrării ; butelia de oxigen *(C)*.

existente în aerul atmosferic. Grație unor dispozitive speciale, diferite la variatele tipuri de aparate, spirograma își păstrează forma. Pentru punerea în evidență a unui eventual deficit spirografic în O_2 existent, s-a introdus în construcția aparatelor mai mari un *vas de echilibru gazos*, care înlesnește trecerea de la respirarea de aer atmosferic la oxigen fără întreruperea înregistrării (fig. 143).

Acest *spiroergograf* mare al lui *Knipping*, permițînd investigări duse pînă la limita impusă de capacitatea funcțională maximă, a fost modificat în mod amănunțit pentru cercetări speciale.

Metabograful lui *Fleisch* este — ca și spiroergograful lui *Knipping* — un sistem în circuit închis, care permite să se determine mărimile ventilației, consumul de O_2 și eliminarea de CO_2 și care posedă posibilitatea stabilizării oxigenului și a trecerii de la respirarea de aer atmosferic la cea de O_2.

Spirografia de repaus. Desfășurarea explorării (fig. 144)

În primul rînd se stabilesc vîrsta, înălțimea și greutatea pentru calcularea metabolismului bazal respectiv a suprafeței corporale necesare pentru calcularea *mărimilor spirografice teoretice*. *Explorarea de repaus* se va desfășura cel mai bine în condiții bazale (metabolism de repaus, pe nemîncate). Se recomandă ca la început să se înregistreze, timp de 8—10 minute, debitul ventilator $(= V_c \cdot f)$ și consumul de oxigen în condițiile respirării de *aer atmosferic* stabilizat, apoi să se înscrie în continuare, timp de 5—10 minute, debitul ventilator și consumul de oxigen, după trecerea la respirarea de oxigen și imediat după aceea să se mai înregistreze raportul dintre durata inspirației și durata expirației (cu viteză mare de derulare a hîrtiei), capacitatea vitală (viteză mică de derulare), volumul expirator maxim și ventilația maximă (ambele cu

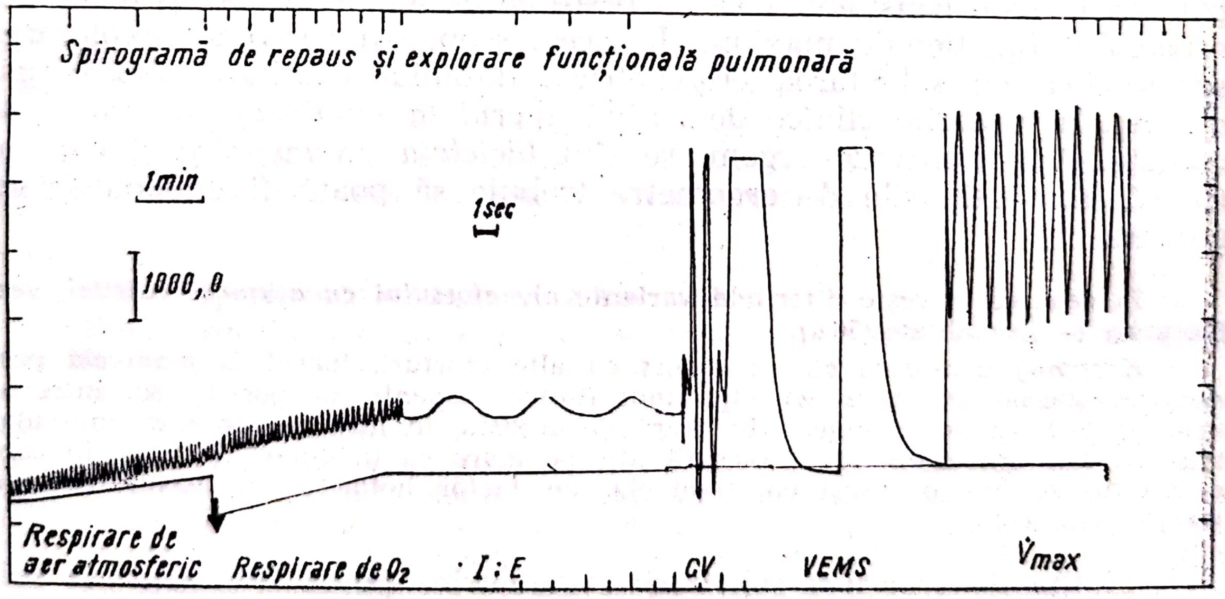


Fig. 144. — *Explorare funcțională spirografică în repaus.*

viteză mare de derulare) (vezi „Spirograma“, fig. 144). Se cercetează dacă există un deficit spirografic de oxigen, adică dacă apare o creştere a consumului de oxigen în condiţiile respirării de oxigen (vezi şi p. 523). În prezenţa unor diferenţe a valorilor, în condiţiile respirării de aer atmosferic şi sub oxigen, este indicat — pentru mai mare siguranţă — un control repetat. O creştere a ventilaţiei pe bază emotivă la începutul spirografiei nu va fi luată în considerare.

Dacă explorarea funcţională în repaus nu a decelat un consum crescut de O_2, în condiţiile respirării de O_2, deci absenţa unui deficit spirografic de oxigen şi nici vreun deficit mascat de oxigen (reducerea debitului ventilator sub oxigen cu peste 25—30% din debitul ventilator de repaus), se trece în continuare la efectuarea *supraîncărcării ergometrice*.

Spiroergometria (după Knipping)

În aprecierea funcţională clinică, în special în diagnosticul preoperator şi în medicina muncii, nu este atît vorba de explorări efectuate în *repaus*, cît de explorări efectuate în condiţii de *efort*, pentru a depista tulburările latente, importante (de exemplu, tulburările precoce) din domeniul insuficienţei compensate şi a le caracteriza sub aspect cantitativ.

Pornind de la cerinţele practicii clinice, *Brauer* şi *Knipping* au pătruns în mod conştient, încă cu peste 30 de ani în urmă, în domeniul capacităţii funcţionale maxime. În acest scop, s-a combinat explorarea spirografică cu solicitarea ergometrică, dozabilă cantitativ *(spiroergometrie)*. În testările clinice de rutină, *lucrul la manivelă* s-a impus de departe. Alte tipuri de ergometre sînt *bicicleta ergometrică* şi *covorul rulant*. Toate tipurile de ergometre trebuie să poată fi etalonate fără greutate.

În ceea ce priveşte diferitele variante ale *efortului cu ajutorul scăriţei*, vezi literatura de specialitate (56 *a*).

Knipping consideră că, în raport cu alte eforturi, *lucrul la manivelă* prezintă în special avantajul că nici unul dintre pacienţi nu posedă un antrenament special pentru manivelă. În afară de aceasta, în nici un alt efort musculatura nu este antrenată într-o măsură atît de mare ca în cursul lucrului în care se efectuează mişcări largi cu manivela, un factor hotărîtor în măsurarea *vita maxima* (fig. 145).

Limita de eroare a solicitării ergometrice poate fi menţinută sub 1%. Efortul la manivela ergometrică electrică se calculează după formula următoare : $L = J \times E/\text{sec}$.

Treapta de efort se indică în waţi sau kgm/sec. La 1 kgm/sec. corespund 9,81 (deci aproximativ 10) waţi. Mai trebuie luate în considerare şi pierderile de energie din aparat (rezistenţe de frecare etc.), care pot fi extrase din tabele, sub formă de constante ale aparatului.

Randamentul unui efort sau *economia lucrului* după *Anthony* (7), se definește prin raportul dintre lucrul mecanic efectuat și energia cheltuită, ceea ce se înseamnă prin raportul dintre numărul de wați și consumul de oxigen în efort (=consum de oxigen în cursul efortului plus perioada de recuperare minus consum de oxigen în repaus).

1 watt corespunde la 0,24 cal.

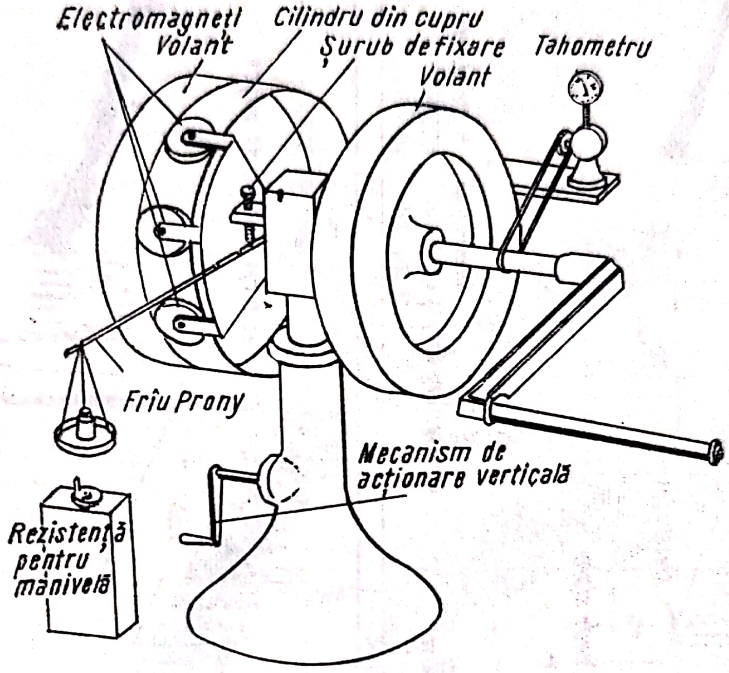


Fig. 145. — Manivelă ergometrică după principiul curentului turbionar. Intensitatea modificabilă — cu ajutorul unui reostat cu pîrghie — a cîmpului electromagneților permite o frînare gradată cantitativ și reproductibilă a cilindrului de cupru. Masa volanților asigură un efort constant și neîntrerupt. O etalonare exactă a ergometrului este posibilă în orice moment cu ajutorul frîului Prony.

1 litru O_2 consumat corespunde la 4,84 kcal.

Pentru simplificare, în acest caz se admite un coeficient respirator mediu de 0,85.

Randamentul lucrului la manivelă este la bărbați sănătoși în jur de 18—23%, iar la femei sănătoase în jur de 16—20%. El crește la cei antrenați. Pentru fiecare om există un randament optim pentru o anumită mărime de efort, ceea ce înseamnă că la o anumită treaptă de efort lucrul se efectuează în condiții optime. În măsura în care cercetările noastre de pînă acum permit afirmații care angajează, noi considerăm că acest optimum nu poate fi influențat substanțial nici prin antrenament. Pe aceasta se pare că se bazează limitarea în sportul de performanță. Efortul neobișnuit și infecțiile scad randamentul, la fel factorii producători de tulburări psihice, neliniște, febră, hipertiroidiile, leziunile cardiace.

Măsurile cele mai favorabile pentru lucrul mecanic cu manivela sînt după cercetările lui *Atzler, Lehmann* și alții [vezi *Knipping* (231)] : lungimea manivelei = 29,5 cm ; numărul de turații = 40/min. Pentru standardizarea măsurării efortului la ergometru, vezi *Mellerowicz* (290).

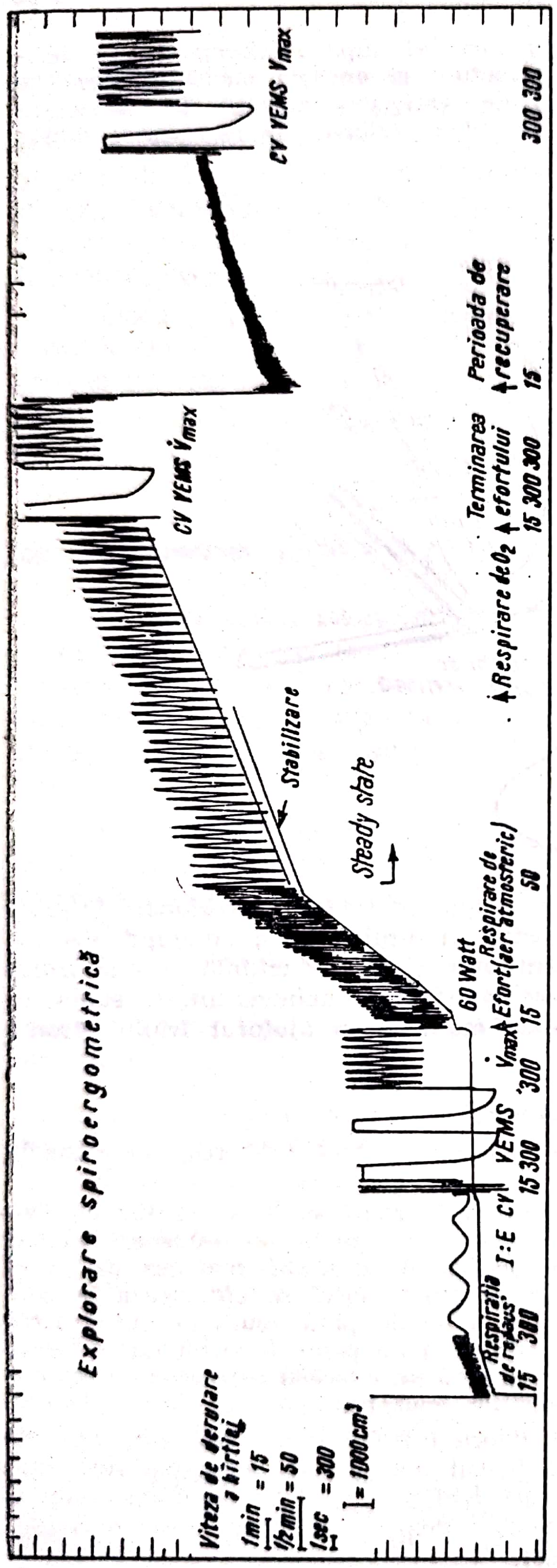


Fig. 146

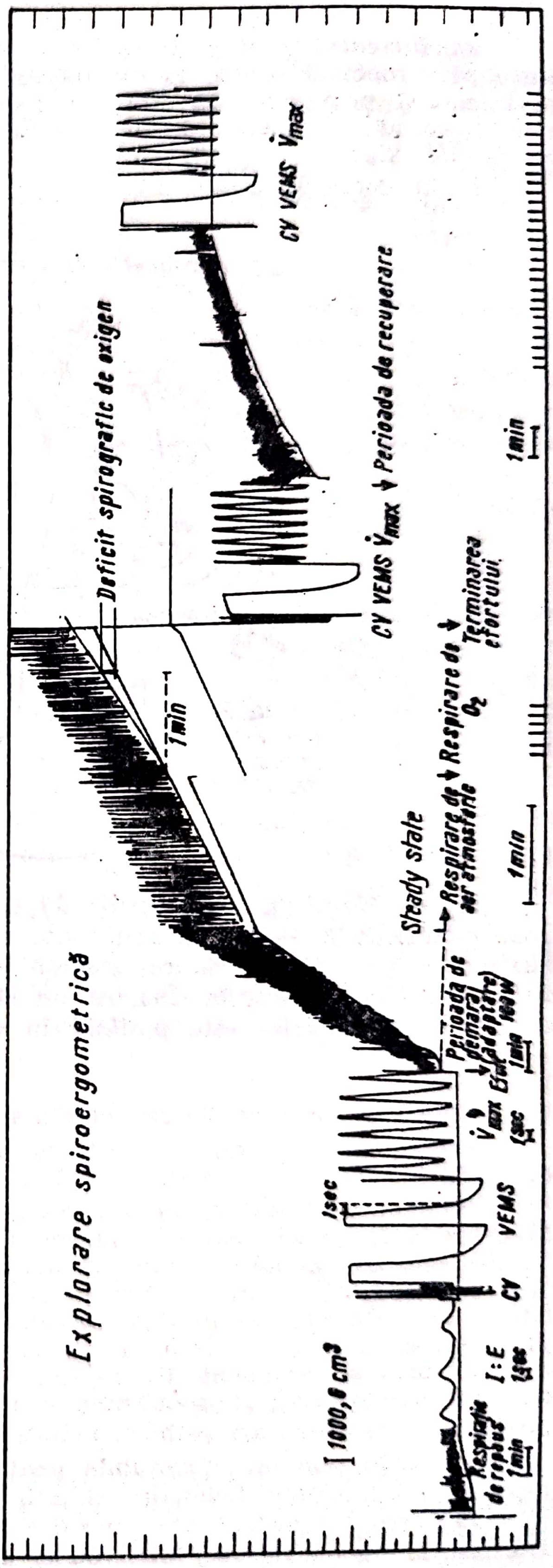


Fig. 147

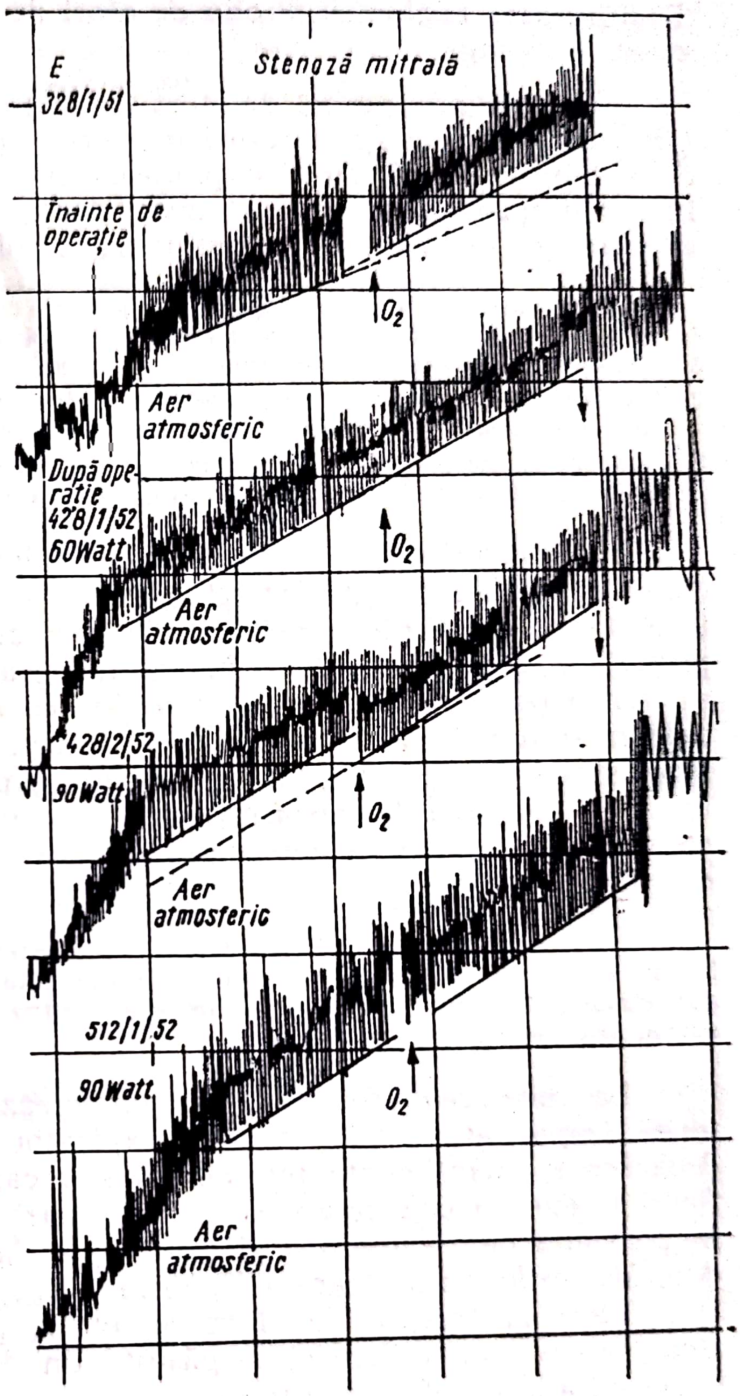


Fig. 148. — ***Controlul spiroergometric al unei insuficienţe respiratorii secundare prin stenoză mitrală, înainte şi după comisurotomie.*** Înainte de operaţie la 60 W (lucru cu manivela la ergometru electric) prezenta un deficit spirografic evident. După 8 săptămîni de la operaţie efortul de 60 W nu determină încă un deficit funcţional (428/1/52) ; la un efort de 90 W se evidenţiază un mic deficit spirografic de oxigen (428/2/52). La douăsprezece săptămîni după valvulotomie efortul de 90 W se efectuează şi el fără deficit spirografic de oxigen. Creşterea capacităţii funcţionale cardiace obţinută prin valvulotomie poate fi sesizată obiectiv prin spiroergometrie (*Bolt* şi *Venrath* [67]).

←

Fig. 146. — *Supraîncărcare spiroergometrică de 60 W* (lucrul mecanic efectuat cu manivela la ergometrul cu curent turbionar).

Fig. 147. — *Supraîncărcare spiroergometrică de 100 W* (lucrul mecanic efectuat cu manivela la ergometrul cu curent turbionar). La respirarea de oxigen se observă un deficit spirografic de oxigen.

Desfășurarea explorării (Proba de efort de intensități crescînde, după Knipping)

În principiu, probei de efort trebuie să-i preceadă o explorare funcțională pulmonară spirografică în repaus, pe cît posibil cu o determinare de volum rezidual. Dacă explorarea funcțională în repaus nu a oferit indicii despre existența unei insuficiențe respiratorii manifeste (decompensate), se efectuează în continuare o solicitare ergometrică.

Explorarea funcțională spiroergometrică completă cuprinde deci două părți, la care se pot adăuga facultativ investigații suplimentare.

1. Explorarea funcțională pulmonară în repaus (cu măsurare de volum rezidual).
2. Explorarea în diferite trepte de efort, de obicei crescînd, cercetarea perioadei de recuperare și controlul parametrilor funcționali pulmonari după efort.
3. Explorarea *suplimentară* a difuziunii în plămîn (spirografic-oximetric), determinarea spațiului mort, explorarea excitabilității centrului respirator ș.a.m.d.

În concordanță cu rezultatele explorării în repaus și cu tabloul clinic, se va începe cu eforturi mici sau mijlocii, care apoi vor fi mărite treptat. În condițiile respirării de *aer atmosferic*, se înregistrează în primul rînd perioada de demaraj (adaptare) (3—5 minute), după care se atinge perioada de *steady state* (starea de echilibru) a consumului de oxigen și a debitului ventilator de efort. Mărimile ventilatorii trebuie înregistrate în *steady state* cel puțin timp de 3 minute. După aceea urmează trecerea la *respirarea de* O_2, cu înregistrarea neîntreruptă a consumului de O_2 și a debitului ventilator de efort (vezi și spirogramele din fig. 146—149).

După cercetările lui *Petzold* (314), o creștere a presiunii parțiale a oxigenului în aerul din sistem la o valoare dublă față de cea normală, deci în jur de aproximativ 300 mm Hg, este suficientă pentru cercetarea existenței unui deficit spirografic de O_2.

La încetarea efortului, se controlează din nou mărimile ventilatoare (capacitate vitală, volum expirator maxim, ventilație maximă), deoarece în insuficiența pulmonară sau cardiacă acestea prezintă modificări tipice. În continuare se înregistrează consumul de O_2 și ventilația în perioada de recuperare (8 minute) și la sfîrșit se mai controlează o dată mărimile ventilatoare (CV, VEMS, V_{max}).

Dacă în treapta de efort cercetată, perioada de echilibru *(steady state)* nu se mai atinge și se găsește un deficit spirografic de O_2 (177), se renunță la un efort mai mare.

Dacă nu rezultă semne de insuficiență respiratorie, se trece la un efort mai mare, după o pauză de 1 oră sau, și mai bine, a doua zi. Solicitările pot, în felul acesta, să fie mărite treptat pînă la limita capacității funcționale a persoanei explorate (fig. 146—149).

La individul sănătos, este suficientă o explorare pînă la 120—150 W. Limita de efort este atinsă cînd apare un deficit spirografic de oxigen sau cînd consumul de oxigen nu mai crește corespunzător cu creșterea efortului. Aceasta poate fi condiționată de o epuizare a rezervelor ventilatoare (de exemplu, în cazul unor valori mici ale ventilației maxime). În insuficiența cardiacă, care evoluează cu o insuficiență respiratorie secundară, ventilația de efort este uneori disproporționat de crescută (vezi amănunte la p. 557).

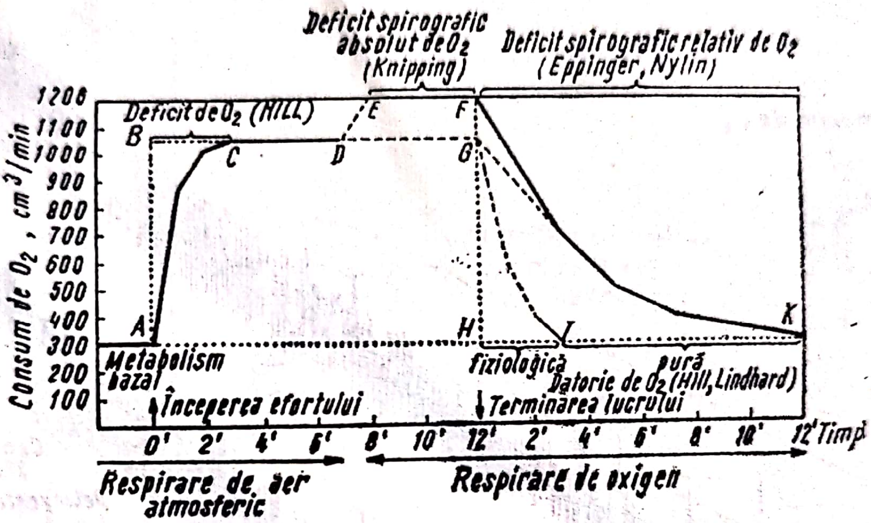


Fig. 149. — Grafic de ansamblu al consumului de oxigen în cursul unei explorări spiroergometrice. Insuficiență respiratorie la un efort de 60 W la manivela ergometrică cu curent turbionar. Descoperirea unui deficit spirografic absolut de O_2 (*Knipping*) și a unui deficit spirografic relativ de O_2 în perioada de recuperare (*Eppinger; Nylin*) (ACDEFK). Comparație cu valorile aceluiași efort la o persoană sănătoasă (ACDGI).

Determinarea consumului maxim de oxigen

Consumul maxim de oxigen, una din mărimile funcționale cele mai importante pentru aprecierea capacității funcționale maxime, poate fi limitat prin factori pulmonari și cardiaci. În mod normal, capacitatea de difuziune a plămînului este atît de mare, încît capacitatea funcțională pulmonară intervine, de regulă, în mult mai mică măsură ca factor de limitare funcțională, decît intervine mărimea perfuziei pulmonare. În domeniul *vita maxima*, minut-volumul cardiac maxim atins limitează în primul rînd consumul de oxigen.

Înainte de a explora consumul maxim de O_2, trebuie precizată eventuala existență a unui deficit funcțional pulmonar cu ajutorul explorării funcționale pulmonare spirografice și al probei de efort (p. 558). De la această explorare vor fi excluși de la început: pacienții cu insuficiență cardiacă sau pulmonară decompensată, cu insuficiență coronariană avansată, cu hipertensiune mare, ca și acei care au suferit în ultimele 12 luni de tromboze, embolii sau infarct de miocard. Dacă apare o angină pectorală de efort, proba va fi întreruptă imediat.

După *Åstrand* (9 *a*), există o relație liniară între consumul de O_2 și frecvența pulsului, astfel încît creșterea frecvenței pulsului poate fi valorificată ca indicator al consumului de oxigen. Pornind de la această ipoteză, *Åstrand* (9 *b*) a construit o nomogramă, care permite stabilirea cu aproximație a consumului maxim de oxigen din consumul actual de oxigen și frecvența pulsului măsurate în condiții de efort submaximal.

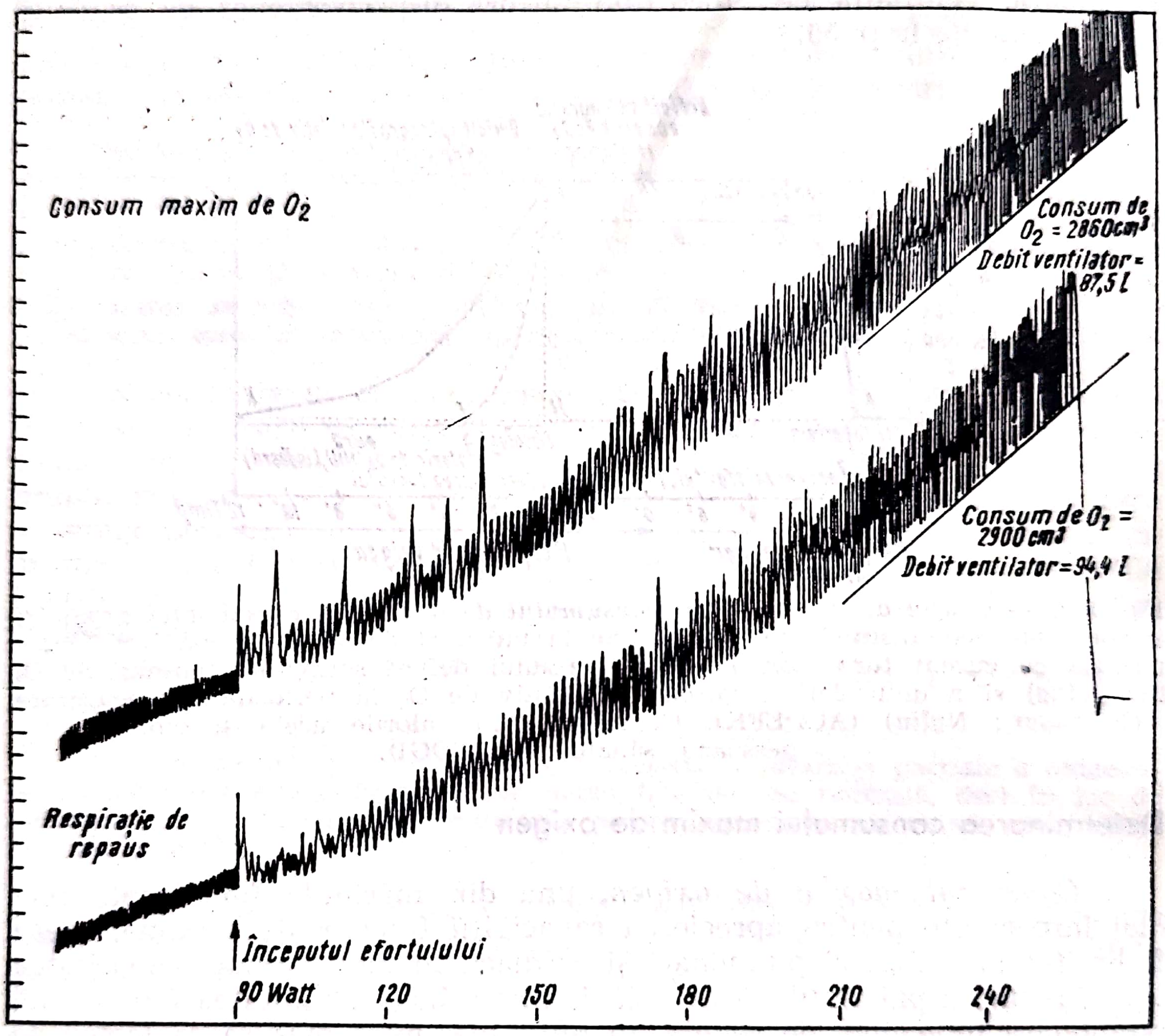


Fig. 150. — Determinarea consumului maxim de oxigen. Efortul la manivela ergometrică *Knipping* a crescut în cele două exemple prezentate de la 90 W pînă la 240 W.

Pentru *determinarea consumului maxim de* O_2, pacientul este conectat la un sistem spiroergometric umplut cu O_2. În funcție de anamneză, constituție și putere, el va efectua un efort crescînd la manivela ergometrică de 20, 40, 60, respectiv 30, 60, 90 W. Efortul va fi mărit cu precauție la fiecare minut cu 20 sau 30 W (fig. 150). Consumul de oxigen și ventilația de efort cresc aproape liniar cu creșterea efortului. După ce a fost atins stadiul de *vita maxima*, ventilația continuă să crească în timp ce consumul de oxigen păstrează constant valoarea maximă atinsă, în ciuda creșterii în continuare a efortului. Valorile pulsului, imediat după încetarea efortului, indică dacă s-a produs o supraîncărcare maximă. Frecvența pulsului trebuie să atingă cel puțin 150/min. după încetarea lucrului.

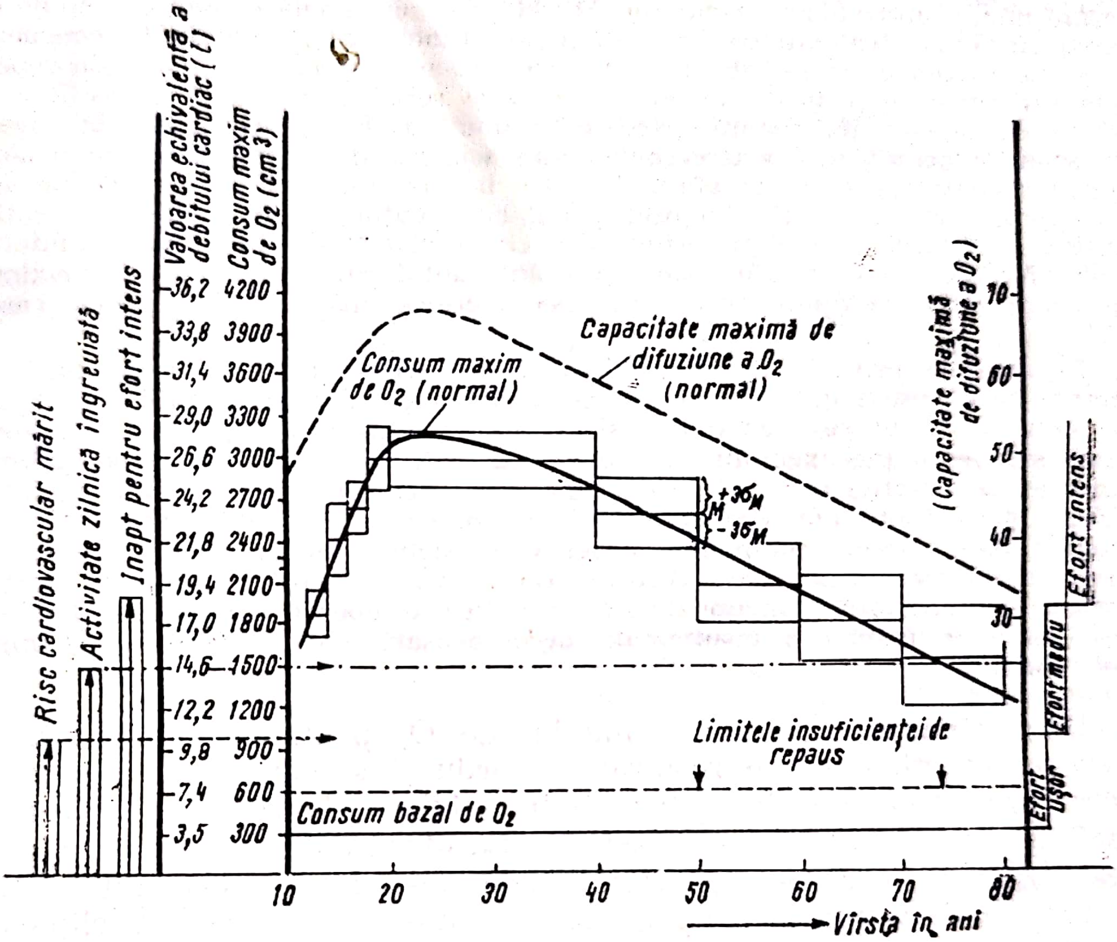


Fig. 151. — Valorile corespunzătoare pentru vita-maxima (Brauer) ale consumului de oxigen și ale minut-volumului cardiac echivalent, în funcție de vîrstă. Curba redă variația capacității maxime de difuziune a oxigenului în cursul vieții. Zona de dispersie a consumului maxim de oxigen s-a determinat statistic prin cercetarea unui număr de peste 500 de persoane sănătoase [După *Valentin, H.*: Z. Kreisl. Forsch. 44 (1955), 770]

Fig. 151 prezintă consumul maxim de oxigen în diferitele decenii ale vieții și limitele zonei de dispersie a valorilor normale, care sînt condiționate de constituție și antrenament (231). Pe un material de cercetare mai mare, a reieșit o valoare medie a consumului maxim de O_2 de 3 000 ± 300 ml între 20 și 40 de ani. Mai departe, a reieșit că această valoare scade de la deceniu la deceniu cu aproximativ 200—300 ml. După al 7-lea deceniu de viață se ating valori în jur de 1 500 ml. Un consum de oxigen între 1 400 și 1 600 ml este însă necesar pentru a putea face față nevătămat la eforturile impuse de solicitările corporale ale vieții de fiecare zi. Este posibil ca tocmai prin această diminuare să se ajungă la o limitare a solicitărilor de fiecare zi, în cursul involuției fiziologice a vîrstei (390).

La valori ale consumului maxim de O_2 între 2 500 și 3 000 cm^3/min., corespunzînd unui minut-volum cardiac de 22—26 litri, persoanele explorate trebuie considerate încă în deplinătatea capacității lor funcționale. Valori ale consumului maxim de oxigen de 900—1 600 cm^3, așa cum le-am observat la controale repetate la pacienți între 18 și 40 de ani cu stare fizică relativ bună, dar prezentînd vicii cardiace ca stenoză pulmonară, persistența ductului Botall, boala Roger, precum și în scleroza primitivă a arterei pulmonare ș.a., nu sînt compatibile cu o activitate profesională regulată ; în afară de cazul în care medicul poate pune de acord în mod precis mărimea efortului profesional cu situația de fapt. Acești pacienți nu exercitau, de obicei, nici o profesiune din cauza capacității funcționale limitate a cordului lor. Pentru chirurgie, este important faptul că, la un consum maxim de oxigen sub 1 000 cm^3/min, există un risc operator mărit, cu accidente cardiovasculare.

În ceea ce privește *stabilirea indicațiilor pentru intervenții pe cord*, sînt important de cunoscut următoarele : dacă la un viciu valvular operabil se constată, după controale minuțioase repetate, o situație staționară cu o capacitate funcțională cardiacă suficientă (de exemplu, „caz ușor“ cu un consum de O_2 de 2 000 ml/min), atunci este îndreptățită o atitudine de expectativă (excepții : duct Botall persistent, din cauza pericolului unei endocardite lente ; defect al septului atrial, din cauza pericolului unei scleroze pulmonare progresive ; stenoză de istm aortic, din cauza progresării sclerozei vasculare precoce). Dacă însă controalele repetate arată o progresare a deficitului funcțional, se va indica o operație cardiacă, din timp, înainte de a se instala o insuficiență decompensată, care ar înrăutăți simțitor șansele operatorii.

Determinarea consumului maxim de O_2 pentru testarea brută a rezervelor funcționale ale respirației, cordului și circulației, permite o reglare cantitativă a solicitărilor vieții cotidiene, la bolnavii prezentînd un deficit funcțional al acestor sisteme. Ea oferă date cu privire la aprecierea obiectivă a capacității funcționale de-a lungul deceniilor vieții, date care pînă acum au fost adesea trecute cu vederea în clinică și în practică.

Determinarea volumului rezidual

Determinarea volumului rezidual este o parte importantă a explorării funcționale pulmonare. Ea reclamă o cheltuială suplimentară pentru aparatură, deoarece volumul rezidual (VR) poate fi măsurat numai pe cale indirectă.

Volumul rezidual + volumul de rezervă expirator (= *capacitatea reziduală funcțională)* pot fi denumite „aer tampon“, al cărui rol fiziologic este acela de a echilibra oscilațiile de presiune parțială condiționate de ventilație și care altfel s-ar produce în alveolă și în sîngele arterial în cursul ciclurilor ventilatoare. O mărire patologică a volumului rezidual poate însă duce la dificultăți serioase de arterializare. Astfel, de exemplu, la *emfizematoși*, mărimea volumului rezidual este aproape invers proporțională cu capacitatea funcțională. La cardiaci, determinarea volumului rezidual poate contribui la aprecierea mărimii unei staze pulmonare şi a influenţării acesteia prin medicamente.

În clinică, s-au impus două metode de determinare : *metoda cu gaze străine folosind un analizor termoelectric de* H_2 *şi He* şi *metoda spălării azotului*.

Determinarea volumului rezidual cu ajutorul unui gaz străin (hidrogen sau heliu) şi cu folosirea analizorului termoelectric Knipping

Determinarea volumului rezidual cu ajutorul unei cantităţi definite de gaz străin, inert, adăugat volumului pulmonar şi a cărui concentraţie trebuie determinată după amestecare, a fost efectuată pentru prima oară în 1799 de *Humphrey Davy*, care a utilizat în acest scop hidrogenul. Din cauza unor metode laborioase de analiză, metoda cu hidrogen a fost folosită numai în cazuri izolate.

Pentru simplificarea analizei de gaze, în 1924 *Knipping* a introdus în clinică analizorul de gaz termoelectric, care lucrează după următorul principiu (222) (fig. 152) :

Hidrogenul şi oxigenul, respectiv azotul, au o conductibilitate termică diferită. Într-un bloc metalic, se găsesc în 2 compartimente, 2 fire subţiri de platină, identice, care sînt încălzite pînă la incandescenţă cu ajutorul unui curent electric. Unul din fire se află într-o atmosferă de aer atmosferic, celălalt într-o atmosferă de aer provenind din sistemul spirografic cu adaos de H_2. Corespunzător conductibilităţii termice diferite a gazelor, cele două fire prezintă o temperatură diferită şi o rezistenţă electrică diferită. Prin intermediul unei punţi Wheatstone, modificările de rezistenţă se măsoară cu un galvanometru, care poate fi etalonat empiric direct în procente ale gazului străin de măsurat. Prin introducerea acestui analizor de gaze termoelectric, se economisesc analizele de hidrogen în aparatul Haldane sau în capilarul de combustie, care necesită mult timp.

Noyons (7) a folosit, în 1922, o instalaţie identică pentru cercetări de fiziologie. *McMichael* (285) a utilizat, în 1939, acelaşi procedeu termoelectric (cataro-metru), *Bates* şi *Christie* (30) au lucrat după această metodă în 1950. Ei au folosit ca gaz străin heliul, care posedă o conductibilitate de 4 ori mai mică decît hidrogenul, dar care în raport cu gazele respiratoare fiziologice prezintă o diferenţă de conductibilitate termică încă suficient de mare pentru măsurare.

Analizorul de gaze termoelectric se intercalează în derivaţie în circuitul unui spirograf în circuit închis, îndărătul absorbantului (fig. 152).

În spirograful cu stabilizare de O_2 şi înregistrare orizontală, umplut cu aer atmosferic (fig. 156) se introduce o cantitate de hidrogen sau heliu măsurată exact. Pompa asigură o amestecare completă a aerului din sistemul spirografic şi din analizorul de gaze, amestecare care este terminată după 2—3 minute. Conţinutul procentual de H_2, respectiv de He se poate citi direct pe un ampermetru etalonat. Pacientul este conectat la sistem cu ajutorul unei piese bucale, la sfîrşitul unei expiraţii. După cîteva secunde, concentraţia gazului străin începe să scadă, la început repede, apoi din ce în ce mai încet. În mod normal, la un sistem spirografic de 10 l, ea atinge valoarea terminală după aproximativ 140 de secunde. În acest moment, există practic un echilibru între concentraţia H_2 din aerul

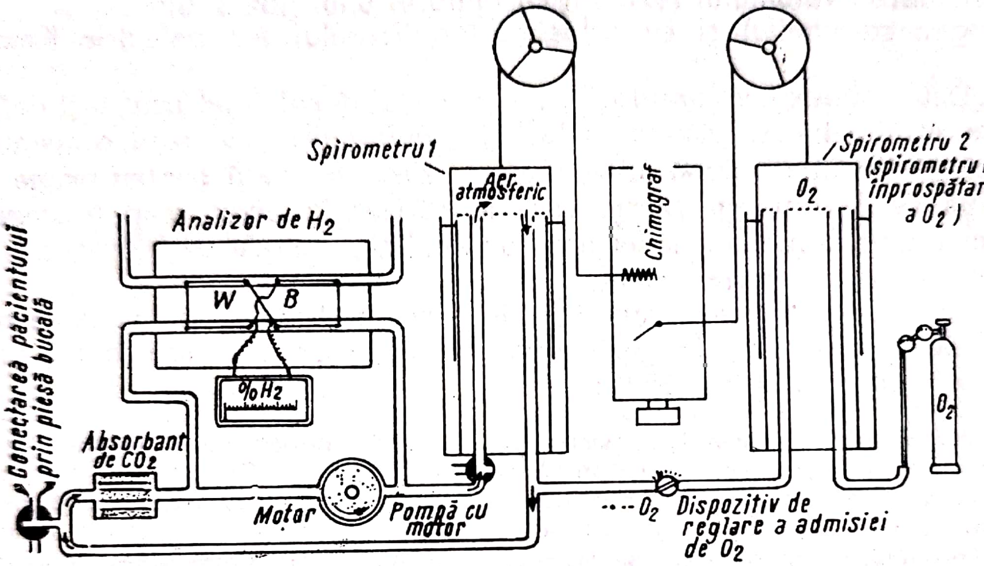

Spirometru 1
Aer atmosferic
Analizor de H_2
W
B
%H_2
Chimograf
Spirometru 2 (spirometru de împrospătare a O_2)
O_2
O_2
Conectarea pacientului prin piesă bucală
Absorbant de CO_2
Motor
Pompă cu motor
O_2
Dispozitiv de reglare a admisiei de O_2

Fig. 152. — Instalaţie pentru determinarea volumului rezidual prin metoda cu hidrogen, respectiv cu heliu. Spirograf standard cu stabilizator de O_2 şi înregistrare orizontală *Knipping*. Pentru determinarea volumului rezidual prin metoda cu un gaz străin (hidrogen sau heliu) se intercalează, după *Knipping* (*223, 224*) în derivaţie la sistemul spirografic, un analizor termoelectric de H_2.

sistemului spirografic şi cea din aerul alveolar. Debitul pompei se ia în considerare în aces caz şi el trebuie verificat din timp în timp. La stabilirea valorilor normale ale timpului de amestec, se va ţine seama de constanta individuală de amestec a aparaturii folosite.

Cantitatea de oxigen consumat din sistem de-a lungul *timpului de amestec* este înlocuită continuu, automat sau manual, astfel că spirograma se înscrie orizontal. Conţinutul de H_2 se înregistrează automat sau se citeşte în primele 3 minute, din 10 în 10 secunde şi mai tîrziu din 30 în 30 de secunde, de-a lungul întregii durate a cercetării. Valorile obţinute, înregistrate într-un sistem de axe coordonate, dau o curbă, care pînă în cele din urmă prezintă un traseu aproape paralel cu axa timpului (fig. 153).

Timpul de amestec se consideră încheiat, cînd valorile concentrației H_2 rămîn aproape constante peste 60 de secunde. Deoarece, spre sfîrșitul timpului de amestec, curba coboară foarte încet, sub forma unei asimptote, *Bates* și *Christie* (30) iau drept valoare de referință, pentru sfîrșitul timpului de amestec, punctul la care s-a atins 90% din valoarea terminală.

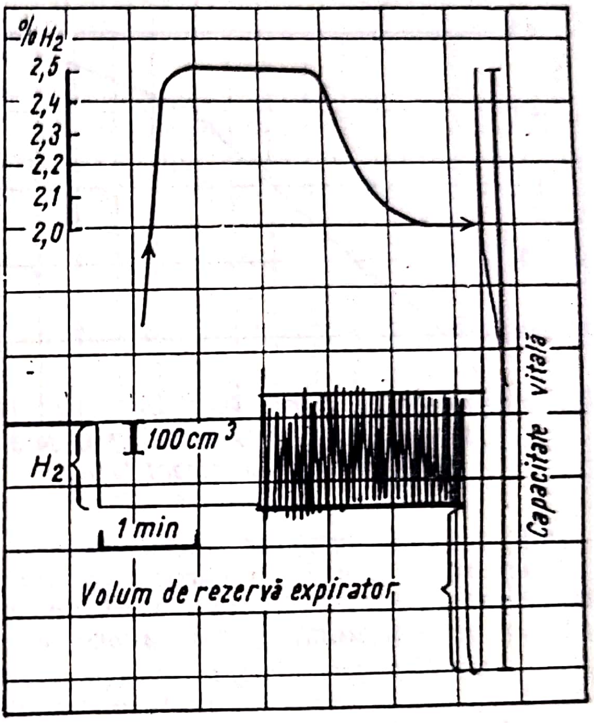


Fig. 153. — Determinarea volumului rezidual prin metoda cu hidrogen.

Exemplu de calculare :

Calcularea volumului sistemului

Cantitatea de H_2 introdusă : 250,0 cm³

Concentrația citită după amestecare, pacientul nefiind conectat : 2,5%.

Din aceasta se calculează volumul sistemului la

$$\frac{250 \cdot 100}{2{,}5} = 10\,000 \text{ cm}^3 = 10 \text{ l}$$

Calcularea volumului toracelui

Cantitatea de H_2 introdusă : 250,0 ml

Concentrația H_2 citită după încheierea timpului de amestec, pacientul fiind conectat : 2%

Cantitatea absolută de H_2 rămîne aproape nemodificată, deoarece hidrogenul — ca gaz străin — pătrunde în organism numai în raport cu coeficientul lui de solubilitate. Această pierdere este practic foarte mică.

De aici rezultă un volum sistemic + volum toracic de :

$$\frac{250 \cdot 100}{2} = 12\,500 \text{ ml} = 12{,}5 \text{ l}$$

Volumul de rezervă expirator + volumul rezidual (= capacitatea reziduală funcţională) reprezintă deci 2,5 l. Prin scăderea volumului de rezervă expirator, care poate fi măsurat spirografic, se obţine mărimea volumului rezidual. Mărimea volumului de rezervă expirator se poate determina din curba capacităţii vitale.

Timpul de amestec intrapulmonar este prelungit în creşteri ale volumului toracic şi în stenozările parţiale, locale sau difuze, ale arborelui bronşic [de exemplu, în emfizem, astm bronşic, carcinom bronşic cu stenozare parţială, tuberculoză bronşică (65)]. El este dependent de suma ansamblului stenozelor de la nivelul arborelui bronşic, a căror participare funcţională poate fi elucidată prin testul cu adrenalină sau cu aludrin. Pacientul inhalează un medicament bronhospasmolitic şi se determină în continuare din nou volumul rezidual şi timpul de mixică.

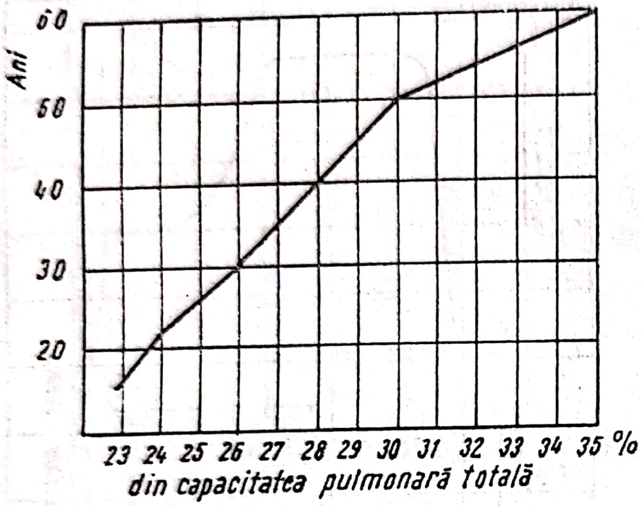


Fig. 154. — Dependenţa de vîrstă a volumului rezidual exprimat în % din capacitatea pulmonară totală, la persoane sănătoase (întocmită după Montanunion) (53).

După suprasolicitare inadecvată şi hiperventilaţie, la unii pacienţi mai vîrstnici, se observă o dilatare trecătoare a plămînilor. În emfizemul grav, ea este extrem de pronunţată şi constituie un nou factor de limitare a randamentului plămînului cu deficit funcţional primar.

Fig. 154 redă variaţia *volumului rezidual în raport cu vîrsta* (în % din capacitatea pulmonară totală).

Metoda diluării azotului

Alături de *metodele cu gaze străine*, a fost întrebuinţată *metoda determinării diluării azotului (dilution method)* indicată iniţial de *Christie*, pentru sistemele în circuit închis, şi prelucrată de *Cournand* şi *Richards* (109), pentru toate sistemele deschise.

Azotul, aflat în mod normal în plămîn, împreună cu aerul respirat este diluat progresiv şi spălat prin respirare de oxigen. Gazul expirat se colectează într-un spirometru Tissot, care a fost în prealabil curăţat cu minuţiozitate de azot prin spălare cu oxigen pur. După terminarea perioadei de respirare de oxigen (7 minute), conţinutul total în N_2 al spirometrului reprezintă cantitatea de azot aflată înainte în plămîn, la care se adaugă o cantitate infimă de azot, provenită din sînge şi ţesuturi, precum şi din impurităţi ale oxigenului folosit pentru respirare. Pentru ultimele, se pot introduce în calcul corectări. Volumul plămînului, din momentul începerii investigației, se poate calcula din cantitatea de azot care a fost spălată, după formula următoare :

$$\text{Capacitatea reziduală funcțională} = \frac{(V + SM)\,(NS - NO) - C}{N_{alv}\,i - N_{alv}\,s}$$

V = volumul de gaz din spirometru în cm^3 (uscat, la 37°)

SM = spațiul mort al sistemului spirometric

NS = concentrația procentuală de N_2 în sistem

NO = concentrația procentuală de N_2 în oxigenul din butelie (între 0,0 și 0,4%)

C = factor de corecție pentru azotul provenit din sînge și din țesuturi în cursul respirării de oxigen și determinat pe baza formulei următoare:
C în cm^3 = (suprafața corporală în $m^2 \cdot 96{,}5) + 35$

N_{alv} i = concentrația procentuală medie de N_2 în aerul alveolar găsită în cercetări = 81 (constant)

N_{alv} s = concentrația procentuală de N_2 în aerul alveolar la sfîrșitul perioadei de respirare de oxigen

Capacitatea reziduală funcțională (CRF, gaz uscat, 37°) mai trebuie corectată pentru saturația cu vapori de apă după formula următoare :

$$\text{CRF} = \text{CRF (gaz uscat)} \cdot \frac{\text{Presiunea barometrică în mm Hg}}{\text{Presiunea barometrică în mm Hg} - 47}$$

În completare, se prezintă mai departe o *clasificare* orientativă *a stadiilor emfizemului*, după mărimea volumului rezidual exprimat ca valoare procentuală din capacitatea pulmonară totală ; vezi *Motley* (295, 296), *Bolt* (50).

Normal : volumul rezidual = pînă la 25% din capacitatea pulmonară totală (se va lua în considerare dependența de vîrstă).

Stadiul 1 : emfizem ușor, volumul rezidual = 25—35% din CPT
Stadiul 2 : emfizem mediu, volumul rezidual = 35—45% din CPT
Stadiul 3 : emfizem avansat, volumul rezidual = 45—55% din CPT
Stadiul 4 : emfizem grav, volumul rezidual = 55% din CPT

Se înțelege de la sine că această schemă nu trebuie aplicată rigid și că trebuie luate în considerare și rezultatele examenului clinic și ale celui radiologic, iar, în analiza cazurilor de graniță, și rezultatele examenului spirografic complet, cu asocierea — la nevoie — a analizei gazelor din sînge.

Bronhospirografia (fig. 155—157)

Spirografia standard (vezi p. 548) oferă firește informații asupra funcției de ansamblu a ambilor plămîni. În cazuri speciale însă, ca de exemplu în stabilirea indicației pentru intervenții chirurgicale pe plămîn sau în scopul stabilirii prognosticului, este de dorit să se cunoască funcția fiecărui plămîn în parte.

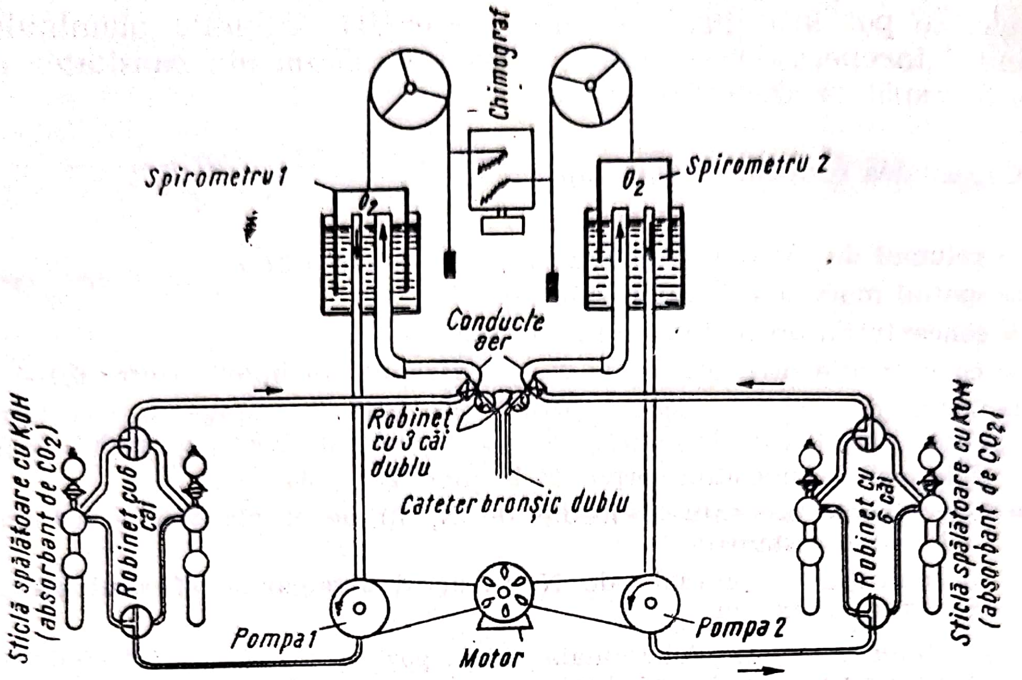

Chimograf
Spirometru 1
O_2
O_2
Spirometru 2
Conducte aer
Robinet cu 3 căi dublu
Cateter bronşic dublu
Sticlă spălătoare cu KOH (absorbant de CO_2)
Robinet cu 6 căi
Robinet cu 6 căi
Sticlă spălătoare cu KOH (absorbant de CO_2)
Pompa 1
Motor
Pompa 2

Fig. 155. — Bronhospirograf dublu. În schiţă au fost omise părţile (sticle de securitate, dispozitivul de aprovizionare cu O_2 ş.a.m.d.), care nu sînt necesare pentru lămurirea principiului de funcţionare [*Bolt, Rink, Valentin* şi *Venrath* (63)].

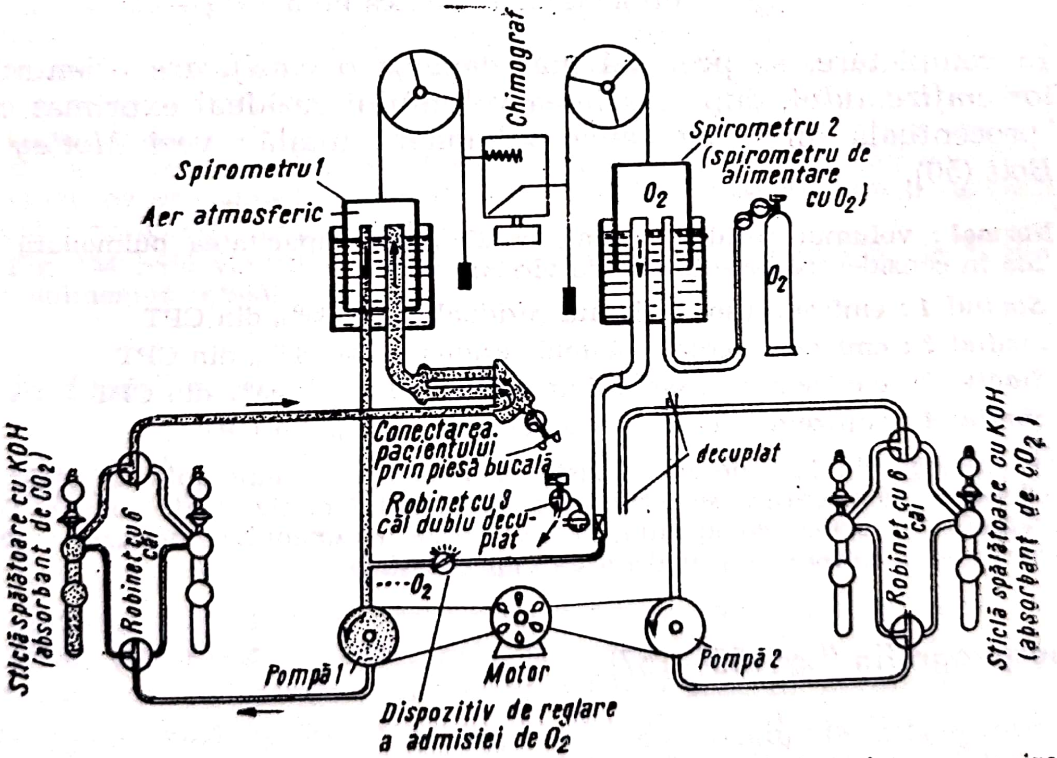

Chimograf
Spirometru 1
Aer atmosferic
Spirometru 2 (spirometru de alimentare cu O_2)
O_2
O_2
Conectarea pacientului prin piesă bucală
Robinet cu 3 căi dublu decuplat
decuplat
O_2
Sticlă spălătoare cu KOH (absorbant de CO_2)
Robinet cu 6 căi
Robinet cu 6 căi
Sticlă spălătoare cu KOH (absorbant de CO_2)
Pompă 1
Motor
Pompă 2
Dispozitiv de reglare a admisiei de O_2

Fig. 156. — Spirograf standard cu stabilizator de O_2 şi înregistrarea orizontală. Prin schimbarea racordării furtunurilor, bronhospirograful dublu devine un spirograf standard cu stabilizator de O_2. Pentru determinarea volumului rezidual prin metoda cu hidrogen se intercalează, după *Knipping* (223, 224), în derivaţia la circuitul sistemului spirografic, un analizor termoelectric de H_2 (vezi şi fig. 152).

Cu ajutorul *bronhospirografiei* (211) este posibilă înregistrarea separată a funcției celor doi plămîni. Metoda a fost modificată adeseori în cursul ultimilor ani. În esență, se practică astăzi două metode : *înregistrarea simultană* a ambelor părți, separat, cu ajutorul sondei din cauciuc cu lumen dublu, după *Gebauer* (165), *Zavod* (428), *Carlens* (90) ș.a., sau blocarea unilaterală a unui plămîn cu ajutorul unei sonde cu balon, după *Arnaud, Tulou* și *Mérigot* (8).

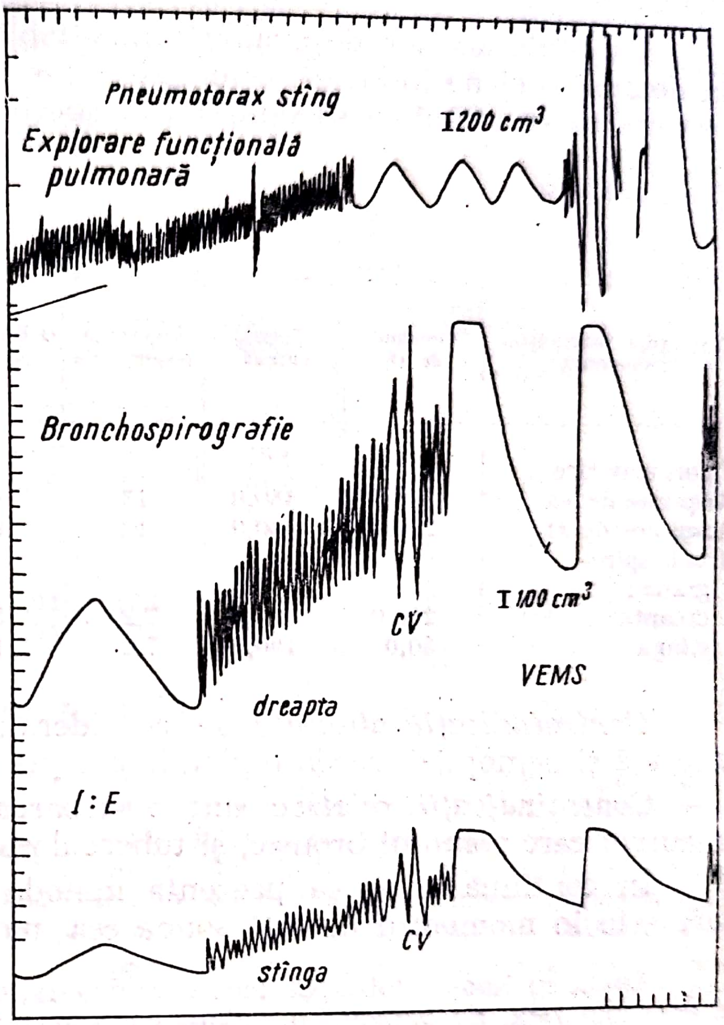


Fig. 157. — Spirografie standard și bronhospirografia la un pacient cu pneumotorax stîng incomplet. Pentru valorile funcționale spirografice vezi tabelul LXXIII [*Bolt, Rink, Valentin și Venrath* (63)].

Făcînd abstracție de faptul neplăcut pentru pacient, produs de introducerea sondei traheale, care face aproape imposibilă efectuarea unor cercetări în condiții de repaus strict și în primul rînd a unor cercetări de control repetate, bronhospirografia este grevată de neajunsuri de care trebuie să se țină seama și a căror cunoaștere prezintă importanță pentru interpretarea rezultatelor.

În timp ce sondele cu lumen dublu determină, în raport cu diametrul lumenului lor, o stenozare mai mult sau mai puțin nefiziologică a căilor respiratorii, această respirație stenozată dispare prin folosirea sondei cu balon a lui *Arnaud* și colab. (8), însă în schimb, plămînul blocat este într-o oarecare măsură scurtcircuitat vascular, ceea ce determină iarăşi o situaţie iniţială la fel de nefiziologică. Dintre *valorile spirografice* obţinute, numai debitul ventilator de repaus şi consumul de oxigen, comparate simultan în partea dreaptă şi stîngă, precum şi capacitatea vitală pot furniza informaţii valoroase. Volumul expirator maxim şi ventilaţia maximă sînt mult reduse prin stenozarea produsă ; în afară de aceasta, ventilaţia forţată necesară poate determina un acces intens de tuse la pacientul respectiv.

În ciuda acestor dezavantaje inevitabile, bronhospirografia rămîne, în domeniul ei de indicaţii, o metodă de explorare funcţională valoroasă, la care nu ar trebui să se renunţe, în special în diagnosticul preoperator.

Mărimi ventilatoare

Explorare funcţională pulmonară	Consum de O_2	Volum curent	Frecventă respiratorie	Debit ventilator de repaus	Echivalent ventilator al O_2	CV	VRI
Valori teoretice				7,7		3,75	2,36
Respirare de aer	200,0	480,0	13	6,24	3,12	3,44	1,76
Respirare de O_2	200,0	480,0	13	6,24	3,12		
Bronhospirografie :							
dreapta	215,0	600,0	7,2	5,52	2,66	1,66	600,0
stinga	80,0	190,0	7,2	1,37	1,72	0,59	250,0

Contraindicaţii absolute se consideră : tuberculoza traheobronşică ulcerată şi hemoptizii recente pînă la 3 săptămîni după hemoragie.

Contraindicaţii relative sînt obstruarea bronhiei principale stîngi, în cursul carcinomului bronşic, şi tuberculoza gravă cu manifestări toxice.

În continuare, se va prezenta metoda cu sonda cu lumen dublu, care este în momentul de faţă sonda cea mai frecvent utilizată.

Sonda cu lumen dublu Carlens este mai rigidă decît sonda Zavod şi lumenul ei este mai larg. Ea prezintă o cudură corespunzătoare cavităţii bucale şi faringelui şi posedă un pinten din cauciuc la locul de ramificare a ramurii stîngi mai lungi. După introducerea acestei ramuri stîngi mai lungi în bronhia principală stîngă, pintenul călăreşte pe carenă. Etanşeizarea bronhiei stîngi şi a traheei se realizează prin umflarea unor manşete de cauciuc.

Tehnica explorării

Ca pregătire, pacientul primeşte cu o seară înainte 0,3 g luminal sau un alt barbituric şi cu $^1/_2$ oră înaintea explorării 1 ml M-atropină (0,02/0,0005) subcutanat. În tuberculozele grave cu insuficienţă respiratorie, este mai indicat să nu se folosească atropină, deoarece secreţia vîscoasă şi îngroşată poate fi numai cu greu eliminată prin tuse. Pacientul va fi nemîncat. Se efectuează o anestezie locală bună pînă în bronhiile principale. Cu această ocazie, pacientul va fi aşezat în decubit lateral stîng, pentru a permite o anesteziere bună şi profundă a bronhiei principale stîngi. Sonda se introduce folosind fie un laringoscop Foregger, pacientul fiind culcat (în decubit dorsal), fie cu ajutorul unei oglinzi laringiene, pacientul fiind în poziție șezîndă. Pintenul sondei Carlens se înnoadă adecvat cu o ață, astfel ca el să stea lîngă sonda stîngă și să nu se agațe de plica ariepiglotică. După traversarea laringelui, se va îndepărta ața. Sonda se introduce mai departe împingînd-o pînă ce se simte rezistența pintenului agățat de carena. Distanța de la arcadele dentare pînă la carena reprezintă cam 24—26 cm. Manșetele se umflă cu aer, balonașe pilot permit controlul presiunii în manșete.

Cele două sonde se conectează la cîte un spirograf umplut cu oxigen. Înregistrarea spirogramelor are loc simultan (fig. 157). În fig. 155 și 156, se prezintă schița bronhospirografului dublu construit la Clinica medicală a Universității din Köln și care poate fi folosit și ca un spirograf standard cu stabilizare de oxigen și înregistrare orizontală.

TABELUL LXXIII

pentru fig. 157 (Dü., Josef)

VRE	VR	Timp de amestec intrapulmonar sec	CPT	Vol. rezid, % CPT	Ventilație maximă	VEMS % CV	Raportul dintre durata inspirației și durata expirației	Indice de velocitate
0,79	1,23	50—140	4,92	25	75,0	80	1 : 1,5	1,0
1,2	1,32	160	4,76	27	61,9	70	1 : 1,4	0,87
450,0	0,89	80	2,54	34,6			1 : 1,2	
100,0	0,46	160	1,05	43,0			1 : 1,2	

Sediul corect al sondei și gradul de etanșeizare prin manșete se pot stabili exercitînd o presiune ușoară asupra unuia dintre cele două clopote spirometrice. Retracții puternice ale traheei, prin procese sclerozante unilaterale, pot face imposibilă o etanșeizare a sondei. Dacă aerul din partea dreaptă poate să treacă în stînga sau invers, datorită etanșeizării incomplete prin manșete, atunci la aplicarea unei presiuni ușoare clopotul apăsat coboară, în timp ce celălalt urcă.

Se înregistrează ventilația de repaus (volum curent, frecvență respiratorie, debit ventilator de repaus), consumul de O_2, capacitatea vitală, raportul dintre durata inspirației și durata expirației, eventual volumele reziduale ale celor doi plămîni cu ajutorul metodei cu hidrogen. Concomitent se determină timpul de amestec intrapulmonar al H_2. Explorarea ventilației maxime nu este necesară, deoarece de la bun început, datorită stenozei din cele două sonde, nu se pot atinge valori maxime, iar debitul ventilator de repaus permite o comparare cantitativă suficient de largă a celor doi plămîni. Același lucru este valabil și pentru testul volumului expirator maxim. Pacientul este scutit, în acest fel, de accese inutile de tuse. Dacă în cursul explorării lumenul unuia dintre catetere se astupă total sau parțial cu secreție, ceea ce se exteriorizează printr-o aplatizare a respirației, va fi necesară o aspirare cu ajutorul unor sonde ureterale.

Explorarea bronhospirografică, cu înregistrarea separată a timpului de amestec intrapulmonar cu H_2 și a volumului rezidual, durează aproximativ 20 de minute. În cazul unui amestec intrapulmonar mult prelungit, cum se constată, de exemplu, în cursul proceselor sclerozante specifice bilaterale, sînt necesare cîteva minute în plus.

Determinarea bronhospirografică separată a *valorilor volumelor reziduale* este în principiu identică cu cea a volumului rezidual însumat al ambilor plămîni.

Cu această ocazie, unul dintre plămîni ventilează aer atmosferic. Trebuie avut grijă ca și plămînul conectat la sistemul de înregistrare să ventileze și el un amestec gazos identic, deci tot aer atmosferic.

Pacientul nu va primi de mîncare decît după 2—3 ore, cînd anestezia a dispărut complet.

Protocolul reprodus (tabelul LXXIV) prezintă o privire de ansamblu asupra constantelor funcționale explorate și a valorilor lor actuale. Bronhospirografia este precedată de o explorare funcțională pulmonară. Dacă este necesar, se efectuează în prealabil și o explorare spiroergometrică pentru sesizarea limitelor funcționale ale pacientului. Valorile teoretice ale diferitelor mărimi se determină pe baza formulelor regresive indicate la p. 542.

TABELUL LXXIV

Protocolul desfășurării unei explorări funcționale pulmonare spirografice (după Knipping)

Explorare funcțională pulmonară spirografică și bronhospirografie

Numele : O.
Pronumele : Gerda
Nr. crt. : 2/161
Vîrsta : 43 de ani
Înălțime : 175 cm
Greutate : 52,5 kg
Presiune barometrică : 757 mm Hg
Temperatură : 22°
Data : 8.I.1952

Diagnosticul clinic și observații

Stare după exereză frenică stîngă. Tuberculoză bilaterală întinsă a cîmpurilor superioare cu caverne multiple ale vîrfurilor, cu îngroșarea pleurei la nivelul ambelor cîmpuri pulmonare superioare și retracția traheei spre stînga. Emfizem compensator al segmentelor pulmonare inferioare.

Explorare funcțională pulmonară spirografică după Knipping

Metabolism bazal : 1 261 kcal

Spirografie standard în repaus	*Valori teoretice*	*Valori actuale*	
		Respirare de aer	Respirare de oxigen
Consum de O_2/min	180 cm^3	225 cm^3	260 cm^3
Volum curent	cm^3	460 cm^3	390 cm^3
Frecvență respiratorie	/min	12/min	12/min
Debit ventilator de repaus	5,98 l	5,52 l	4,68 l
Echivalent ventilator al O_2	3,3	2,45	1,8
Capacitate vitală (CV)	2,9 l	1,60 l	Deficit spirografic de O_2 : 35 cm^3
Volum de rezervă inspirator (VRI)	1,92 l	0,76 l	
Volum de rezervă expirator (VRE)	0,57 l	0,38 l	
Volum rezidual (VR)	0,92 l	1,47 l	
Timp de amestec intrapulmonar	50—140 sec	150 sec	
Capacitate pulmonară totală (CPT)	3,83 l	3,07 l	
Volum rezidual în procente din CPT	24 %	48 %	
Ventilație maximă	63,8 l	21,7 l	
VEMS în procente din CV	80 %	61 %	
Raportul dintre durata inspirației și expirației	1 : 1,5	1 : 1,9	
Indice de velocitate	1,0	0,6	

TABELUL LXXIV (continuare)

Bronhospirometrie	dreapta	stinga
Consum de O_2/min	220 cm^3	≈0 cm^3
Volum curent	280 cm^3	40 cm^3
Frecvența respiratorie	15/min	15/min
Debit ventilator de repaus	4,2 l	0,6 l
Echivalent ventilator al O_2	1,9 l	— l
Capacitate vitală (CV)	1,1 l	0,35 l
Volum de rezervă inspirator (VRI)	0,78 l	0,24 l
Volum de rezervă expirator (VRE)	0,15 l	— l
Volum rezidual (VR)	0,94 l	0,54 l
Timp de amestec intrapulmonar	140 sec	150 sec
Capacitate pulmonară totală (CPT)	2,04 l	0,89 l
Volum rezidual în procente din CPT	46%	60%
Ventilație maximă	17,34 l	4,2 l
VEMS în procente din CV	68%	33%
Raport dintre durata inspirației și expirației	1 : 2,0	1 : 2,7

Rezultate

Pe baza cercetărilor bronhospirografice se pot formula pe scurt următoarele concluzii (63) :

1. Consumul de oxigen al plămînului drept este în mod normal mai mare decît cel al plămînului stîng. În medie, 55—58% din consumul total de oxigen se realizează prin intermediul plămînului drept. Debitul ventilator de repaus prezintă și el o repartiție asemănătoare. În consecință, echivalentele ventilatoare al O_2 din plămînul drept și din cel stîng sînt egale. Volumul rezidual al plămînului drept reprezintă 58—60% din volumul rezidual total. Prin urmare, volumele plămînilor sănătoși și funcția lor merg în mare măsură paralel. Capacitățile vitale determinate bronhospirografic se comportă în același sens. Suma capacităților vitale ale plămînului drept și stîng se situează — în mod artificial, datorită cateterizării — considerabil sub valoarea obținută prin ventilare normală, în timp ce valorile volumelor reziduale se însumează normal.

2. În stadiile incipiente ale tuberculozei, de exemplu în caverna solitară timpurie, funcția plămînului bolnav este abia modificată în raport cu cea a celui sănătos. Dacă există în schimb simfize pleurale, funcția respiratorie a părții afectate scade considerabil.

3. În pneumotoraxul intrapleural, consumul de oxigen și debitul ventilator de repaus scad în același sens. Volumul rezidual prezintă și el o diminuare paralelă, corespunzător întinderii colapsului.

4. Tulburarea funcției diafragmului prin paralizie de frenic sau simfiză a șanțului costodiafragmatic *(sinus phrenicocostalis)* condiționează o reducere însemnată a funcției respiratorii a plămînului din partea afectată. În asemenea cazuri, debitul ventilator de repaus și

consumul de oxigen suferă o diminuare, care în cazurile grave pot ajunge practic pînă la pierderea totală a funcției. Într-o astfel de excludere funcțională a lobului inferior, consumul de O_2 poate să fie în anumite condiții mult mai redus decît debitul ventilator de repaus, ceea ce înseamnă că poate rezulta o înrăutățire a economiei ventilatoare. Trebuie accentuat în mod special că excluderea nervului frenic, utilizată în trecut în scop terapeutic, poate însemna o catastrofă funcțională pentru bolnavul de plămîni.

5. După cum au arătat cercetările bronhospirografice, în exerezele pulmonare parțiale (de exemplu, segmentectomie), analog cu punctele de vedere exprimate la 4, este hotărîtoare păstrarea intactă a mișcărilor ventilatorii. Corespunzător cu aceasta noi nu acceptăm, după aceste rezecții, drenaje lîngă diafragm, din cauza tulburărilor funcției diafragmului, care se instalează de regulă prin aderență. Dacă mobilitatea diafragmului rămîne păstrată, atunci timp de 3—4 luni după o segmentectomie nu se poate constata bronhospirografic o diminuare a funcției pulmonare în raport cu cea a părții contralaterale, în acele cazuri în care rezecția s-a limitat într-adevăr numai la îndepărtarea parenchimului atelectazic, adică a parenchimului care nu se mai destinde prin ventilație artificială, intraoperator.

Pentru controlul regional diferențiat în astfel de rezecții parțiale, bronhospirometria nu mai este suficientă. Pentru asemenea cazuri, au fost elaborate în clinica noastră (234) în mod special *angiografia selectivă a vaselor pulmonare* (49, 55) și *toracografia cu izotopi.*

Testul lui *Hertz* (194) al *reinspirării unilaterale de* CO_2 cu ajutorul bronhospirometriei a fost dezvoltat de *Wassner* (406), pentru *determinarea limitei inferioare a capacității funcționale a plămînului.* Acest procedeu se poate folosi și pentru cercetarea reactivității vasculare a plămînului. Amănunte asupra metodei se pot extrage din monografia lui *Wassner.*

Pneumotahografia

Pneumotahograful înregistrează o curbă de viteză, adică derivata volumului curent în raport cu timpul. Principiul fizic constă în realizarea unei diferențe de presiune pe parcursul fluxului de aer respirator.

Pneumotahograful Fleisch (142), reprezintă un debitmetru diferențial pentru măsurarea vitezei curentului de aer. Apariția vîrtejurilor se evită prin distribuirea întregului curent de aer, care trebuie măsurat într-un mare număr de tuburi izolate, înguste și paralele. Diferențele de presiune apărute între două puncte ale acestor tuburi sînt, conform legii lui Poiseuille, direct proporționale cu viteza de scurgere, dacă ele sînt produse prin frecare (fig. 158).

Hochrein (203) și *Hadorn* (178, 179) au aplicat la pneumotahografie principiul stazei la nivelul unei diafragme al lui *Venturi.* Aici se realizează diferențe de presiune cu mult mai mari, deoarece acestea cresc nu liniar, ci cu patratul vitezei curentului.

Silverman folosește pentru măsurarea diferenței de presiune în pneumotahegraful său o plasă din sîrmă cu ochiuri fine. După un principiu asemănător, este construit și fluometrul Lilly (265).

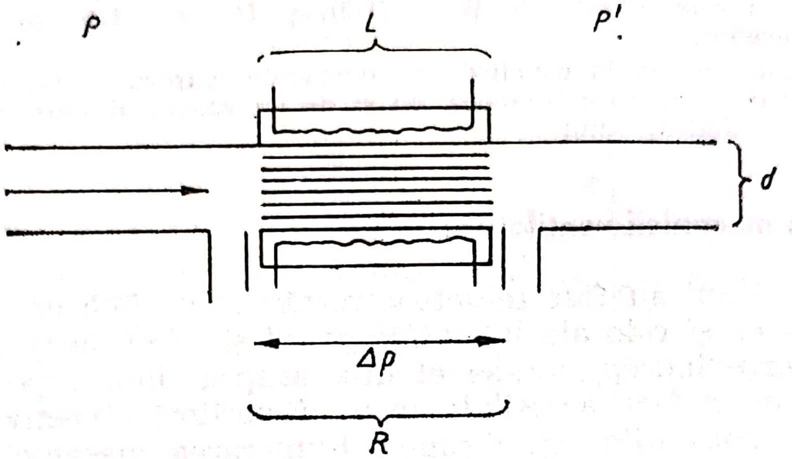


Fig. 158. — Pneumotahograf Fleisch.

Pneumotahograful și-a dovedit utilitatea în cercetările privind *viteza curentului respirator*. Pentru scopuri clinice însă este mai importantă înregistrarea volumelor ventilatorii, decît înregistrarea vitezei. Dacă se caută să se obțină dintr-o pneumotahogramă mărimea volumelor de gaz ventilate, trebuie să se integreze planimetric suprafața delimitată între pneumotahogramă și linia zero, lucru cu care în general medicul nu prea se împacă în practica clinică de rutină. O integrare electronică a ușurat de curînd folosirea metodei, astfel încît ea a putut fi utilizată în pletismografia corporală (vezi p. 579).

O greșeală sistematică, care trebuie luată în considerare, constă în aceea că caracteristicile fizice ale aerului inspirat și ale celui expirat sînt diferite. Aerul expirat este saturat cu vapori de apă, temperatura și compoziția lui chimică sînt altele decît cele ale aerului inspirat. *Mead și Whittenberger* (286), au arătat că erorile produse prin aceasta nu trebuie să fie neglijate. Volumul expirat măsurat cu pneumotahograful Silverman utilizat de acești autori erau în medie mai mare cu 7% decît cel real.

Curbele pneumotahografice normale prezintă o mare variabilitate. Imaginile obținute la persoanele sănătoase au fost încadrate de *Fleisch* (143) în trei tipuri de curbe : tipul de inspirație în cupolă, în platou și de formă ascuțită. Alte amănunte trebuie extrase din literatura de specialitate (145, 203).

Pentru cunoașterea mecanicii ventilatorii în stenozele bronșice prezintă interes mărimea *rezistenței respiratorii*. Aceasta este, conform legii lui Ohm, direct proporțională cu presiunea alveolară și invers proporțională cu viteza fluxului.

Teoretic *presiunea alveolară* se poate determina prin puncție pleurală. Pentru a o evita, *Vuilleumier* (404), a măsurat presiunea alveolară prin întreruperi de scurtă durată ale curentului respirator (metoda obturării).

Combinarea întreruperilor de scurtă durată ale curentului respirator cu pneumotahografia este folosită de *Wyss* (425), și *Hadorn* (426), pentru cercetarea rezistenței respiratorii.

Acești autori ajung la concluzia că obstacolul expirator din astm este condiționat atît de o strîmtorare bronșică, cît și de un spasm al musculaturii inspiratorii, în special al diafragmului.

Determinarea mecanicii ventilatorii

În ultimii ani au fost reluate cercetările lui *Rohrer* (343) și *Vuilleumier* (405), ca și cele ale lui *v.Neergaard* și *Wirz* (301) asupra mecanicii ventilatorii, îndreptîndu-se atenția asupra unui aspect special, și anume acela de a face accesibile unei măsurători obiective tulburările subiective ale pacienților cu dispnee. Explorarea mecanicii ventilatorii servește la măsurarea rezistențelor, care se opun mișcărilor ventilatorii la nivelul plămînului și al cutiei toracice.

Din punct de vedere metodologic, ea se bazează pe *înregistrarea concomitentă spirografică sau pneumotahografică a volumului curent și a presiunii intratoracice.* Pentru a evita puncția pleurală, necesară pentru măsurarea directă a presiunii intrapleurale, se determină astăzi, în general, presiunea intraesofagiană. Ea se consideră egală cu presiunea intrapleurală.

Presiunea intrapleurală este alcătuită în oricare moment al ciclului respirator din trei componente : din *presiunea produsă de forța de retracție elastică* a plămînilor în funcție de volumul pulmonar, din *presiunea determinată de rezistența prin frecare a gazelor în căile respiratorii,* dar și din frecarea oxigenului (deformarea) în țesutul pulmonar și, în sfîrșit, din *presiunea datorită rezistenței de inerție,* aceasta fiind forța necesară accelerării curentului de aer și deplasării țesuturilor. Această din urmă presiune nu joacă nici un rol în respirația liniștită, însă devine tot mai importantă pe măsură ce crește ventilația. În consecință, *presiunea elastică* (P_{el}) este în funcție de volumul pulmonar $\left(P_{el} = \frac{1}{C} \cdot V\right)$, *presiunea de frecare* (P_f) în funcție de fluxul de aer ($P_f = R \cdot V/t_2$), iar *presiunea inerțială* ($P_i = T \cdot V/t_2$) este în funcție de accelerația curentului de aer și deplasării țesuturilor.

Făcînd abstracție de presiunea inerțială, presiunea intraesofagiană se calculează din :

$$P_{es} = \frac{1}{C} \cdot V + R \cdot V/t$$

Dacă intensitatea curentului de aer și presiunea de frecare devin nule, atunci presiunea intraesofagiană devine egală cu presiunea elastică a plămînului și prin aceasta direct dependentă de volumul pulmonar.

$$P_{es} = \frac{1}{C} \cdot V$$

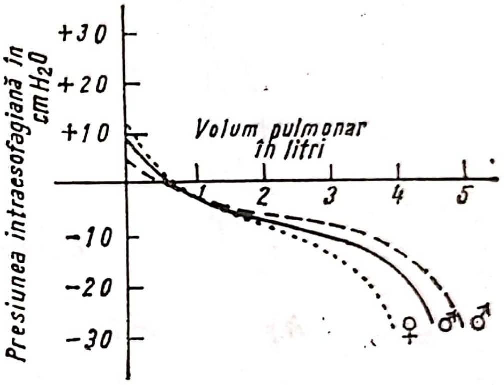


Fig. 159. — Relații între presiunea intraesofagiană și volumul pulmonar. Curba statică de presiune-volum [din *Bolt,* Verh. dtsch. Ges. Path. 44 (1960)] (9).

În *condiții statice* rezultă pentru fiecare plămîn curbe tipice, din care sînt reproduse cîteva în fig. 159.

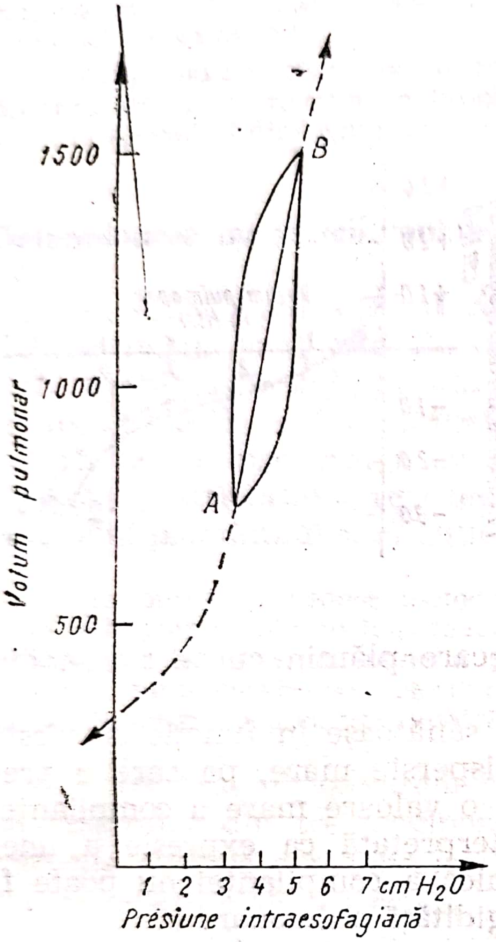
Complianța (C) variază la persoanele sănătoase în funcție de vîrstă între 0,055 și 0,22 l/cm H_2O. Zona de dispersie mare, pe care o prezintă însăși persoanele sănătoase, arată că o valoare mare a complianței statice poate doar cu rezervă să fie interpretată ca expresie a unei pierderi a elasticității sau că o valoare mică a complianței nu poate fi obligatoriu interpretată în sensul unei rigidități pulmonare.

În inspirație profundă, curba diagramei presiune-volum se încovoaie de la traseul ei inițial (aproape rectiliniu), ceea ce arată că în inspirația extremă trebuie să fie efectuat un travaliu ventilator mărit. *Pendant*-ul se găsește în expirația maximă, cînd presiunea intrapleurală devine pozitivă.

Cu cît pierderea de elasticitate a plămînilor este mai mare, de exemplu în emfizem, cu atît mai mare devine volumul pulmonar, la care, pornind de la presiunile negative, se atinge punctul zero.

În opoziție cu aceasta, *diagrama dinamică presiune-volum* arată comportarea presiunii și a volumului de-a lungul ciclului ventilator. Volumul determinat spirografic și presiunea intraesofagiană se măsoară concomitent și se corelează fie mecanic, fie grafic. Diagrama dinamică presiune-volum are forma unei bucle. Bucla devine mai largă cu creșterea rezistenței de frecare și ar avea un traseu concordant cu relația statică presiune-volum, dacă rezistența de frecare ar fi egală cu zero. Deoarece de-a lungul fazei de mișcare trebuie însă învinsă mereu rezistența de frecare, linia care unește toate punctele măsurate deviază sub forma unui arc de la această dreaptă. Suprafețele situate deasupra și sub diagonala buclei sînt frecvent inegale, deoarece rezistența de frecare

Fig. 160. — Relații între presiunea intraesofagiană și volumul pulmonar. Curba dinamică de presiune-volum.
←



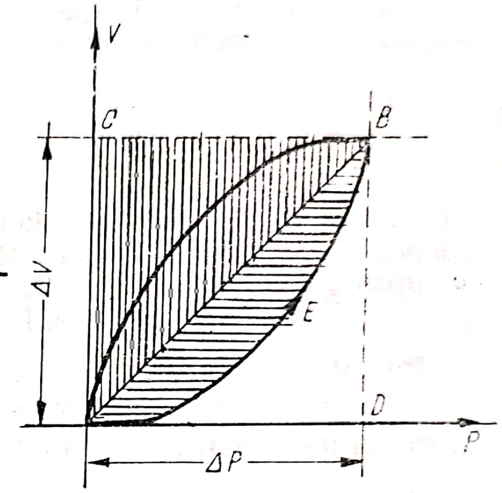


Fig. 161. — Bucla presiune-volum a travaliului ventilator. A — punct terminal al expirației ; *B* — punct terminal al inspirației ; *ordonata :* modificări de volum în ml ; *abscisa :* modificări de presiune în cm coloană de apă.

$$\text{Complianța pulmonară} = \frac{\text{Modificare de volum (AC)}}{\text{Modificare de presiune (AD)}} = \text{ml pe cm coloană de apă}$$

inspiratorie și cea expiratorie nu sînt egale. În punctele de trecere de la inspirație spre expirație și invers, rezistența de scurgere și cea de frecare sînt egale cu zero. Corespunzător ele sînt situate pe curba diagramei statice presiune-volum (fig. 160, 161).

Diagonala între *A* și *B* este prin urmare o parte a curbei elasticității statice.

La persoanele cu plămîni sănătoși, *A* și *B* sînt totdeauna situate pe curba elasticității, indiferent dacă ele respiră liniștit și profund sau frecvent și superficial. Diagonala buclei urmează cu fidelitate relația statică presiune-volum. Ele deviază însă remarcabil, cînd apare un spasm bronșic acut.

Suprafața diagramei presiune-volum reprezintă *travaliul ventilator* și se calculează prin integrare planimetrică. Ea este mărită în emfizem și în astm bronșic și poate furniza o apreciere obiectivă pentru intensitatea travaliului ventilator, fără însă să poată spune în mod obligatoriu ceva despre dispneea resimțită subiectiv (fig. 162).

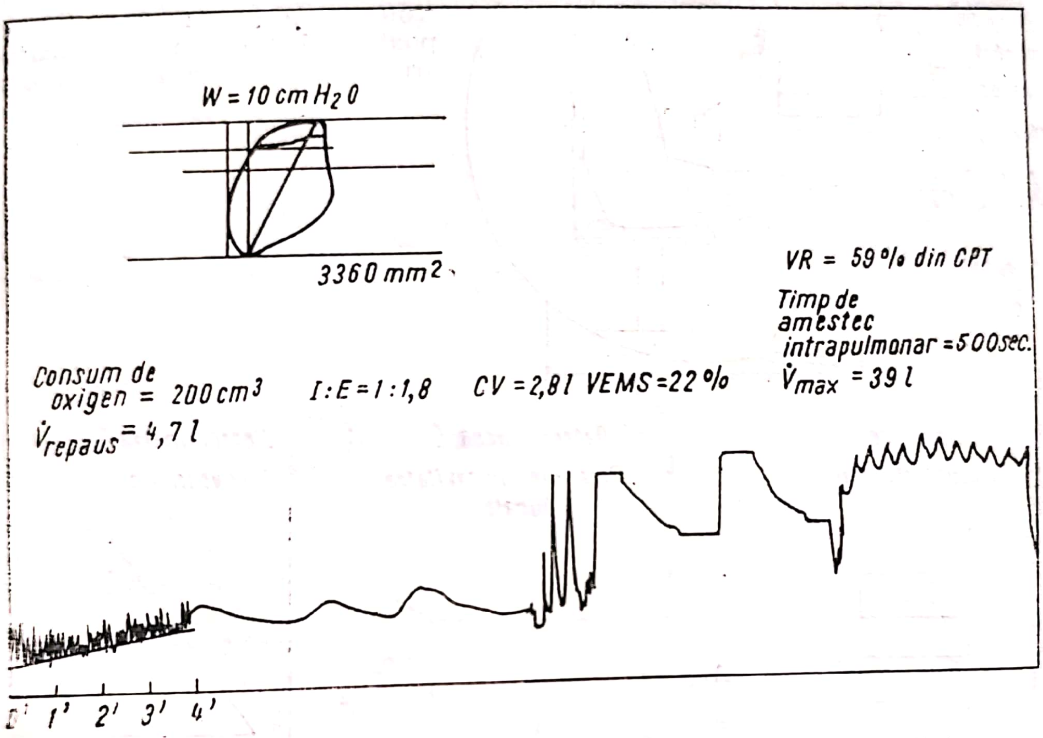


Fig. 162. — *Emfizem pulmonar grav* (61 de ani, 181, cm, 70 kg). Spirogramă de repaus și bucla mecanicii ventilatorii. *Rezultatele explorării mecanicii ventilatorii* (valorile normale în paranteză). *E* = 19,1 cm H_2O/1 (3—8 cm H_2O/l) ; C = 0,1 modificare vol., pentru 1 cm H_2O (0,33—0,12 modificare volum/1 cm H_2O) ; travaliu rezistiv = 0,049 kgm/l (în jur de 0,03 kgm/l) ; travaliu ventilator total = 0,109 kgm/l (în jur de 0,04 kgm/l). [din : *Bolt, W.* și *H. Valentin :* Klinik der Gegenwart, Tom IX (1961)].

Pletismografia corporală

Prin combinarea *pletismografiei corporale* (102) cu *pneumotahografia* (vezi și fig. 158) se poate efectua — cu respectarea legii lui Boyle — *determinarea volumului de gaz intratoracic* și a rezistenței din căile aeriene. Cerințele pe care fizica le pune pletismografiei corporale în vederea evitării unor erori de măsurare sînt neobișnuit de mari, controlul exact al temperaturii și presiunii din interiorul sistemului fiind una dintre probleme. Prototipurile oferite de diverși producători mai sînt încă supuse, în momentul de față, unor îmbunătățiri tehnice curente.

Fig. 163 și 164 prezintă o schiță a pletismografiei corporale și a procedeelor de lucru, necesare măsurării volumului de gaz intratoracic și a rezistenței ventilatorii.

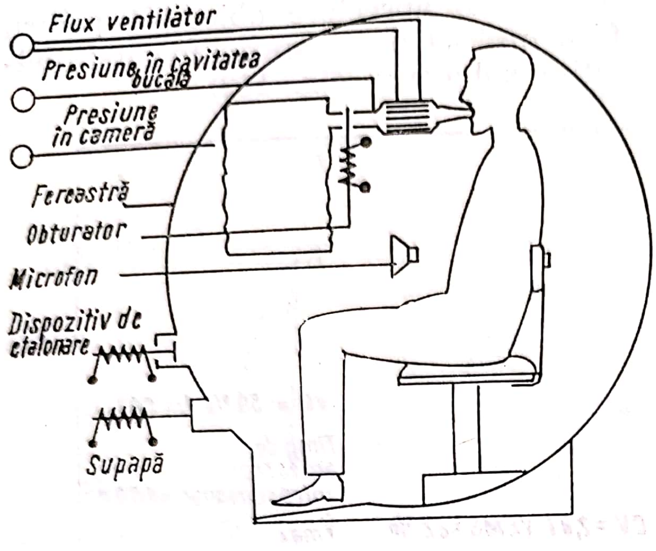

Flux ventilator
Presiune în cavitatea bucală
Presiune în cameră
Fereastră
Obturator
Microfon
Dispozitiv de etalonare
Supapă

Fig. 163. — Pletismografia corporală. La sfîrşitul unei expiraţii se închide obturatorul situat înapoia pneumotahografului şi pacientul este solicitat să facă o inspiraţie profundă. Volumul de gaz din plămîni se poate calcula din modificarea de presiune din camera pletismografică.

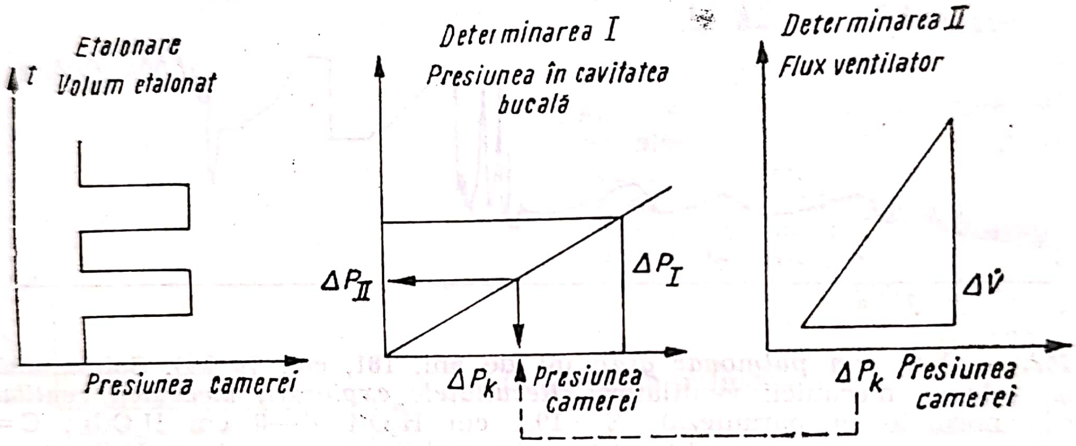


Fig. 164. — Pletismografie corporală

Legea lui Boyle : $V \cdot P = (V \pm \Delta V)\ (P \mp \Delta P_I)$

$$V = \frac{\Delta V}{\Delta P_I}(P + \Delta P_I)$$

Deoarece $\Delta\ P_I$ este o valoare extrem de mică în raport cu P, se poate face abstracţie de ea în paranteză. Determinarea volumului de gaz intratoracic din determinarea I :

$$\boxed{V_t = \frac{\Delta V}{\nabla P_I} \cdot P}$$

P = presiunea atmosferică minus presiunea vaporilor de apă la saturaţie. Determinarea rezistenţei căilor aeriene din determinarea II :

$$\boxed{R = \frac{\Delta P_{II}}{\Delta \dot{V}}}$$

Condiţii : temperatură constantă.

Prin intermediul pletismografiei corporale se obține *curba rezistanței* ca expresie a rezistenței la flux din căile respiratorii, care poate fi utilizată în diagnosticul precoce al deficitelor ventilatorii incipiente. În același timp, se poate măsura volumul rezidual total al plămînului și cel al regiunilor pulmonare neventilate (*Woitowitz* și *Valentin*) (418).

Analiza gazelor din sînge

Este ușor de înțeles rostul explorării, alături de mărimile ventilatorii, a sîngelui arterial ca oglindă a funcției pulmonare; vezi *Henderson* (189); *Jansen, Knipping* și *Stromberger* (212), *Bruce* (80), *Rossier* (346—351, ș.a.).

La interpretarea rezultatelor trebuie să se ia în considerare că sîngele arterial este un amestec de diverse fracțiuni de sînge pulmonar neomogen și, din această cauză, el permite aprecieri numai în privința consecințelor pentru întregul organism.

În condițiile unor modificări patologice, care interesează *plămînul în ansamblul lui,* gazele din sînge pot prezenta rezultate caracteristice. Astfel, de exemplu, în emfizemul grav saturația arterială cu O_2 și presiunea parțială a O_2 sînt diminuate, conținutul în CO_2 și presiunea parțială a CO_2, în anumite împrejurări, sînt vizibil crescute. În tulburările de difuziune, sînt de cele mai multe ori micșorate numai saturația cu O_2 și presiunea parțială a O_2 din sînge, în timp ce valorile CO_2 sînt normale, deoarece CO_2 difuzează cu mult mai ușor decît oxigenul (vezi și „Clasificarea insuficienței respiratorii după datele analizei gazelor din sînge“, la p. 605).

Influența *modificărilor funcționale regionale,* cam de mărimea unor segmente pulmonare izolate, care se întîlnesc frecvent în clinica pneumologică, nu poate fi însă sesizată cu suficientă siguranță pe calea analizei gazelor din sînge, deoarece intră în funcție mecanisme compensatoare (de exemplu, reducerea perfuziei sanguine în teritoriile pulmonare hipoventilate, creșterea minut-volumului cardiac ș.a.m.d.).

Valorile normale ale gazelor din sînge sînt prezentate la p. 547 și în fig. 130. Analiza corectă a sîngelui privind conținutul în O_2 și CO_2, presiunile parțiale ale gazelor, valoarea pH, conținutul în bicarbonat standard ș.a.m.d., este rezervată în principal laboratorului de specialitate. Din cauza exactității analitice mari pe care o cere analiza gazelor din sînge, este utilizabilă în explorarea clinică de rutină, numai dacă există la dispoziție un personal special instruit.

În acest capitol vor fi descrise amănunțit analiza gazelor după *van Slyke* (376) și *Peters* (313) și analiza gazelor după *Scholander* (367—369). De altfel, aici pot fi prezentate numai principiile metodelor uzuale; detaliile diferitelor tehnici trebuie extrase din publicațiile originale.

Determinarea O_2 și CO_2 în sînge

Metoda manometrică după van Slyke și Peters (1921)

Această metodă trebuie considerată drept metoda standard și de referință pentru analiza conținutului de O_2 și CO_2 al sîngelui (fig. 165).

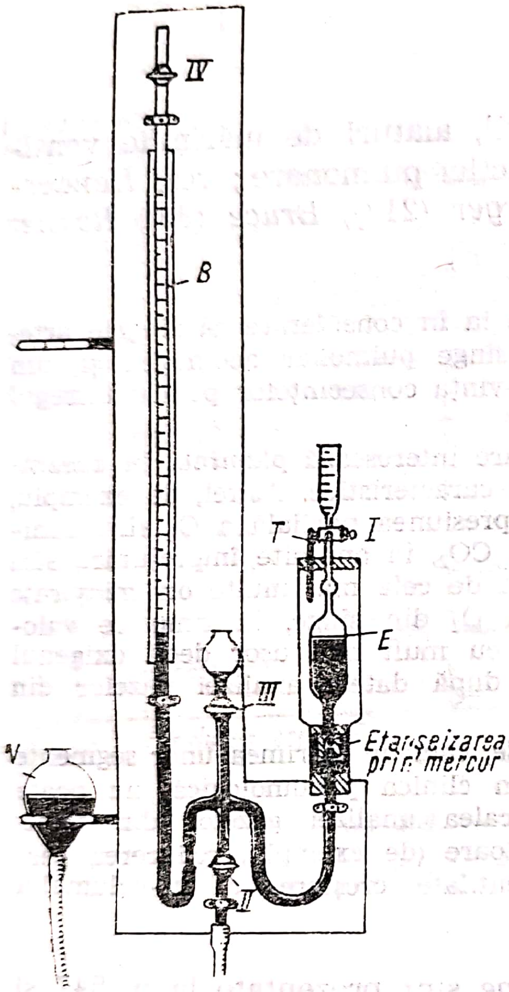


Fig. 165. — Aparatul van Slyke pentru explorarea gazelor din sînge.
B — biuretă manometrică ; *E* — camera de extracție ; *N* — vas de nivel pentru mercur ; *T* — termometru în baia de apă a camerei de extracție ; *I, II, III, IV* — robinete de închidere.

Principiul *constă* în aceea că o cantitate de sînge precis măsurată (1 ml) este, după hemolizare, degazată prin extragere sub vid. Prin adăugare de hidroxid de potasiu se absoarbe bioxidul de carbon prezent, iar prin adăugare de hidrosulfit de sodiu se absoarbe oxigenul. Diferențele de presiune apărute în diferitele etape ale determinării se măsoară manometric.

Reactivi necesari :

1. *Soluție de saponină :* fericianură de potasiu 3 g, apă distilată ad 500 ml ; saponină 3 g, acid lactic normal 40 ml, apă distilată ad 500 ml. Înainte de întrebuințare, cele două soluții se amestecă în părți egale.
2. *Hidroxid de potasiu sau sodiu, soluție normală.*
3. *Soluție de hidrosulfit de sodiu :* hidrosulfit de sodiu 1 g și β-antrachinonsulfonat de sodiu 0,1 g la 5 ml hidroxid de sodiu 20% ; se dizolvă repede, pe cît posibil fără aer și se filtrează imediat în pîlnia camerei de extracție.
4. *Alcool caprilic.*

Desfăşurarea analizei

Proba etanşeităţii. Se elimină aerul din manometru şi din camera de extracţie; se închid robinetele; se creează vid. Dacă în aparat nu există aer, prin ridicarea vasului de nivel mercurul produce un zgomot metalic, atunci cînd el loveşte robinetele camerei de extracţie şi manometrului.

Toţi reactivii trebuie degazaţi înainte de întrebuinţare, cel mai bine în ordinea următoare: hidroxid de potasiu, hidrosulfit. Apoi camera de extracţie se curăţă cu acid lactic normal şi apă distilată. Soluţiile se păstrează în pîlnii de separaţie închise, sub parafină.

Soluţia de saponină (6 ml) se degazează înaintea fiecărei determinări.

Analiza. În pîlnia aparatului se introduc 3,5 ml soluţie de saponină. Pipeta Ostwald cu garnitură de cauciuc conţinînd 1 ml sînge (fără bulă de aer în vîrf!) se introduce prin soluţia de saponină şi se aşază pe robinetul superior al camerei de extracţie. Se deschide robinetul dinspre vasul de nivel, apoi robinetul pipetei Ostwald. După aceea se deschide cu mare grijă robinetul superior al camerei de extracţie şi se lasă ca sîngele să se scurgă încet în cameră: se opreşte cînd bula de aer devine vizibilă la capătul inferior al pipetei, prin închiderea robinetului superior al camerei de extracţie şi se spală resturile de sînge din robinet cu 2,5 ml soluţie de saponină. Restul soluţiei de saponină se scoate din pîlnie cu o pipetă. Se lasă să se scurgă o picătură de alcool caprilic prin capilarul robinetului şi se închide etanş robinetul cu mercur. Se fixează apoi nivelul mercurului, prin coborîrea vasului de nivel la semnul 50 şi se agită camera timp de 3 minute. Prin aceasta se eliberează toate gazele din sînge. Se ridică apoi cu viteză uniformă vasul de nivel şi se fixează nivelul mercurului la semnul 2 (la mercur se ia în considerare meniscul superior, la lichide, cel inferior).

Pentru verificare se revine din nou la semnul 50, se agită puţin şi se fixează din nou nivelul mercurului la semnul 2. După aceea:

Prima citire la manometru! (Gaze totale)

Se fixează nivelul lichidului la jumătatea camerei de extracţie, se introduc în pîlnie 2 ml hidroxid de potasiu soluţie normală, degazat şi se lasă să se scurgă încet în camera de extracţie, în decurs de 1 minut 1 ml KOH pentru absorbţia bioxidului de carbon. După închiderea etanşă a robinetului cu mercur se fixează încet nivelul la semnul 2.

A doua citire la manometru!

Control printr-o nouă coborîre a vasului de nivel şi revenire ulterioară la semnul 2. Se coboară apoi nivelul lichidului pînă în partea lărgită a camerei de extracţie, se introduce 1 ml soluţie de hidrosulfit în pîlnie şi se lasă să se scurgă în aparat, foarte încet, 0,5 ml în decurs de 3 minute. Se ridică apoi încet vasul de nivel pînă se formează o bulă de aer de mărimea unui bob de mazăre, se închide etanş robinetul camerei cu mercur şi se lasă ca restul de soluţie de hidrosulfit din capilarul robinetului să se scurgă pe lîngă această bulă de aer pentru a absorbi ultimul rest de oxigen. Se aduce apoi nivelul mercurului la 50 şi se ridică încet la 2.

A treia citire la manometru!

Ultima manevră se repetă pînă cînd valoarea citită rămîne constantă.

Se citeşte temperatura din baia de apă care înconjoară camera de extracţie.

Se determină după tabelul LXXV factorul de corecţie corespunzător pentru CO_2 şi O_2.

Curăţirea aparatului. După terminarea analizei se deschide mai întîi robinetul superior al camerei de extracţie, apoi robinetul care duce la vasul de nivel. Prin ridicarea lentă a vasului de nivel se evacuează în pîlnie lichidul aflat în camera de extracţie deasupra mercurului şi se aspiră din pîlnie cu o pipetă.

Se umple pîlnia camerei de extracţie cu hidroxid de potasiu N, se aspiră apoi hidroxidul în camera de extracţie şi se agită în acelaşi timp camera cu mîna. Hidroxidul de potasiu este din nou evacuat în pîlnie şi aspirat cu o pipetă. Acelaşi procedeu se repetă cu acid lactic N şi de 2—3 ori cu apă distilată.

TABELUL LXXV

Factori pentru calcularea O_2 şi CO_2 în probe de sînge de 1 ml
[analiză manometrică după **van Slyke** şi **Peters** (aparat de 50 ml)]

Factor pentru CO_2

T	F	T	F	T	F
15°	0,2725	20°	0,2655	25°	0,2588
16°	0,2711	21°	0,2640	26°	0,2575
17°	0,2697	22°	0,2626	27°	0,2562
18°	0,2683	23°	0,2613	28°	0,2549
19°	0,2669	24°	0,2600	29°	0,2537

Factor pentru O_2

T	F	T	F	T	F
15°	0,2493	20°	0,2450	25°	0,2406
16°	0,2485	21°	0,2441	26°	0,2398
17°	0,2478	22°	0,2432	27°	0,2390
18°	0,2468	23°	0,2423	28°	0,2382
19°	0,2459	24°	0,2414	29°	0,2374

Determinarea oximetrică a saturaţiei cu oxigen în probe de sînge

De la cercetările lui *Kramer* (239), despre măsurarea pe cale fotoelectrică a saturaţiei cu oxigen a sîngelui din vasele nedeschise, au fost construite o serie de oximetre cu cuve, pe principiul transmisiei şi pe cel al reflexiei. Ele se bazează pe legea Lambert-Beer, după care saturaţia cu oxigen a sîngelui este o funcţie logaritmică a cantităţii de lumină, care a traversat stratul de sînge, atîta timp cît nu se modifică cantitatea totală de hemoglobină din sînge.

Hemoreflectorul lui *Brinkman* s-a dovedit a fi, între altele, corespunzător. Metoda se bazează pe măsurarea intensităţii luminii, care este reflectată de un strat de sînge. Lungimea de undă a luminii folosite este de 600 pînă la 680 mμ. În această zonă de lungimi de undă, logaritmul cantităţii de lumină reflectată este o funcţie liniară a saturaţiei cu oxigen. Exactitatea metodei ar permite obţinerea unor diferenţe de maximum 1—2% faţă de valorile determinate după *van Slyke*.

Metoda aceasta nu înlocuieşte metoda manometrică *van Slyke*, care trebuie considerată ca metodă standard şi de referinţă. Dacă sînt de efectuat multe analize a gazelor din sînge, analiza oximetrică a unei părţi din probele de sînge permite o economie de timp. Dezavantajos este faptul că trebuie renunţat la determinarea conţinutului în bioxid de carbon al sîngelui.

Pentru amănunte asupra tehnicii vezi literatura de specialitate (370, 430).

Determinarea oximetrică a saturaţiei cu oxigen pe pielea histaminizată

Bazele acestei metode au fost create de *Matthes* (280), care a determinat pe cale fotoelectrică saturaţia cu oxigen după *metoda transmisiei* pe lobulul de ureche histaminizat. El a elaborat o „metodă bicoloră". Prin utilizarea luminii din sectoarele roşu şi infraroşu ale spectrului se pot delimita oscilaţiile saturaţiei cu oxigen de oscilaţiile de volum.

Pentru amănunte se va consulta monografia detaliată a lui *Matthes* (282). Alături de principiul transmisiei, în clinică şi-a găsit utilizare şi *principiul reflexiei,* pentru controlul continuu al saturaţiei cu oxigen (402, 430).

Determinarea presiunii parţiale a O_2 şi a CO_2 din sînge

Calculul

Calcularea pCO_2 se poate face după *formula lui Henderson-Hasselbach* (vezi p. 533), în care caz mai trebuie să se cunoască, în afară de conţinutul în CO_2, şi pH-ul sîngelui arterial.

Metoda de determinare a pO_2 şi pCO_2 după Riley, Proemmel şi Franke (338)

În această metodă, pornind de la lucrările lui *Krogh* (248), *Barcroft* (19) ş.a., se introduce într-o seringă de tuberculină, folosită drept tonometru, o bulă mică de gaz, care se pune în contact cu proba de sînge, în care se cercetează pO_2 şi pCO_2. Esenţial pentru evitarea greşelilor este ca bula de gaz introdusă să prezinte presiuni parţiale identice cu cele care se presupun că vor fi găsite în proba de sînge. În acest scop, se preferă în mod corespunzător o probă de aer alveolar. După tonometrare în baia de apă la 37°, se analizează conţinutul în CO_2 şi O_2 al bulei de aer. Conţinutul de gaze se transformă apoi, prin calcul, în presiuni parţiale. Se admite că după echilibrarea presiunilor parţiale, presiunile parţiale ale CO_2 şi O_2 în bula de gaz sînt identice cu presiunile parţiale ale gazelor din sînge.

Această metodă, în principiu simplă, reclamă o muncă extrem de subtilă şi exactă. Ea s-a răspîndit în special în laboratoarele specializate de fiziologie din S.U.A. Este neapărat necesar de a se respecta întocmai indicaţiile metodologice şi, din această cauză, este nevoie ca cititorul să consulte lucrările originale (338).

Determinarea polarografică a pO_2

Dezvoltînd lucrările lui *Berggren* (33), *Wiesinger* (413, 414) a elaborat o determinare polarografică a pO_2 pentru măsurarea presiunii parţiale a oxigenului în ser.

Alte tipuri de *electrozi pentru măsurarea* pO_2 au fost propuse de *Clark* (95), şi *von Gleichmann* şi *Lübbers* (168, 169). În cursul măsurării polarografice a pO_2 în sînge cu electrodul lui *Lübbers*, au loc următoarele procese fizice : între doi electrozi, unul de platină (polul negativ) şi celălalt de argint-clorură de argint, se creează o tensiune. La electrodul negativ, de platină, se formează un strat de hidrogen-ioni. Introducînd electrodul într-un mediu conţinînd O_2, se produce o reducere a unor atomi de oxigen pe electrodul de platină, probabil corespunzător presupunerii lui *Tödt* (385) :

$$O_2 + 2\,H_2O + 2\,e^- \longrightarrow H_2O_2 + 2\,OH^-$$

$$H_2O_2 + 2\,e^- \longrightarrow 2\,OH^- + 2\,H^+ \longrightarrow 2\,H_2O$$

În cursul desfăşurării acestei reacţii, se consumă continuu O_2, reducerea de O_2 pe electrodul de platină producînd un „curent de difuziune“. Acest curent de difuziune poate fi amplificat — prin creşterea tensiunii — pînă la atingerea curentului de difuziune limită. În acest caz, se realizează un echilibru între afluenţa de atomi de oxigen şi reducerea lor. Curentul limită atins se află într-un raport proporţional cu *presiunea parţială a oxigenului.*

Măsurarea pCO_2 în sînge

Gleichmann, Lübbers, Burger şi *Eschweiler* (169) au construit în continuare şi un electrod de pCO_2 pentru măsurarea presiunii parţiale a CO_2 în gaze şi lichide cu luarea în considerare — în special — a măsurării concomitente a pO_2, pCO_2 şi pH în sînge (vezi amănunte la 168, 169).

Metoda potenţiometrică

O poziţie specială în raport cu metoda polarografică o are metoda potenţiometrică a lui *Bartels* şi *Laue* (20), prin care este posibilă măsurarea pO_2 în sîngele total. Amănunte privind principiul metodei, pentru determinarea tensiunii parţiale a gazului în sînge, trebuie extrase din publicaţiile de specialitate (20—27).

Măsurarea pH-ului

Pentru măsurarea pH-ului în plasmă s-a dovedit adecvat un electrod de gaz de forma electrodului capilar de gaz a lui *McInnes*, respectiv electrodul lui *Stadie*. Recent, s-au dovedit utili în activitatea de rutină *electrozii lui Astrup*. Au fost construite o serie de pH-metre utilizabile, dintre care se amintesc aici numai pH-metrul din Cambridge și radiometrul Copenhaga.

pH-ul trebuie măsurat cu o exactitate de pînă la 1/100, ceea ce face, între altele, necesară păstrarea constantă a sistemului de electrozi într-un termostat, la 37°. Determinări la temperatura camerei și corectări ulterioare a temperaturii dau naștere la inexactități. Bazele determinării pH-ului sînt prezentate în mod pregnant în monografia lui *Lehmann* (260).

Determinarea echilibrului acido-bazic

Întrucît respirația și metabolismul sînt strîns intricate, *homeostazia metabolismului acido-bazic* este periclitată în tulburările funcției pulmonare (vezi și fig. 168). Din această cauză, analize chimice ale sîngelui arterial permit tragerea unor concluzii cu privire la starea funcțională a plămînului. Importanță prezintă, din acest punct de vedere, reacția actuală în ioni de hidrogen (valoarea pH), presiunea parțială a bioxidului de carbon din sîngele arterial (pCO_2), conținutul în bicarbonat (HCO_3^-) și excesul acid-baze (Δ acid-bază).

Micrometoda Astrup (11) folosește un microelectrod special din sticlă. Avantajul acestei metode, în special pentru determinările des repetate pentru urmărirea evoluției unei afecțiuni, constă în faptul că nu depinde de puncția arterială. Pentru investigare este suficientă o probă cam de 25 μl sînge recoltat din lobulul urechii sau din pulpa degetului. Prin micrometoda *Astrup* se determină valoarea pH-ului, presiunea parțială a bioxidului de carbon, bicarbonatul standard și actual, precum și excesul de baze din sîngele capilar. Pe baza acestor valori se pot surprinde sub aspect calitativ și cantitativ *modificările echilibrului acido-bazic,* care pot fi condiționate *respirator* sau *metabolic.*

Principiu și metodă. Baza teoretică a procedeului este liniaritatea raporturilor dintre log pCO_2 și pH. Într-o picătură de sînge capilar, aspirat cu precauțiile de rigoare într-un tub capilar, se efectuează determinări de pH : o dată, valoarea actuală a pH-ului, apoi cîte o determinare de pH în probe de sînge echilibrate la presiuni parțiale de CO_2 mai ridicate și mai scăzute. Cele două valori de pH ale probelor de sînge echilibrate se introduc în nomograma log-pCO_2-pH și se poate astfel stabili *linia tampon a sîngelui cercetat* (fig. 166, 167). Dacă se notează pe această linie-tampon valoarea actuală a pH-ului, pornind de la abscisă, atunci pe ordonată se obține valoarea actuală a pCO_2. O perpendiculară pe ordonată, situată la pCO_2 = 40 mm Hg, permite citirea conținutului în bicarbonat standard a sîngelui cercetat, în punctul de intersecție cu linia tampon. Așezarea perpendicularei se poate calcula cu ajutorul ecuației Hasselbach-Henderson (p. 533).

Nomograma pentru echilibrul acido-bazic a lui *Siggard-Andersen* şi *Engel* (372) (fig. 166) permite şi citirea bazei tampon şi a excesului de baze în mEq/l.

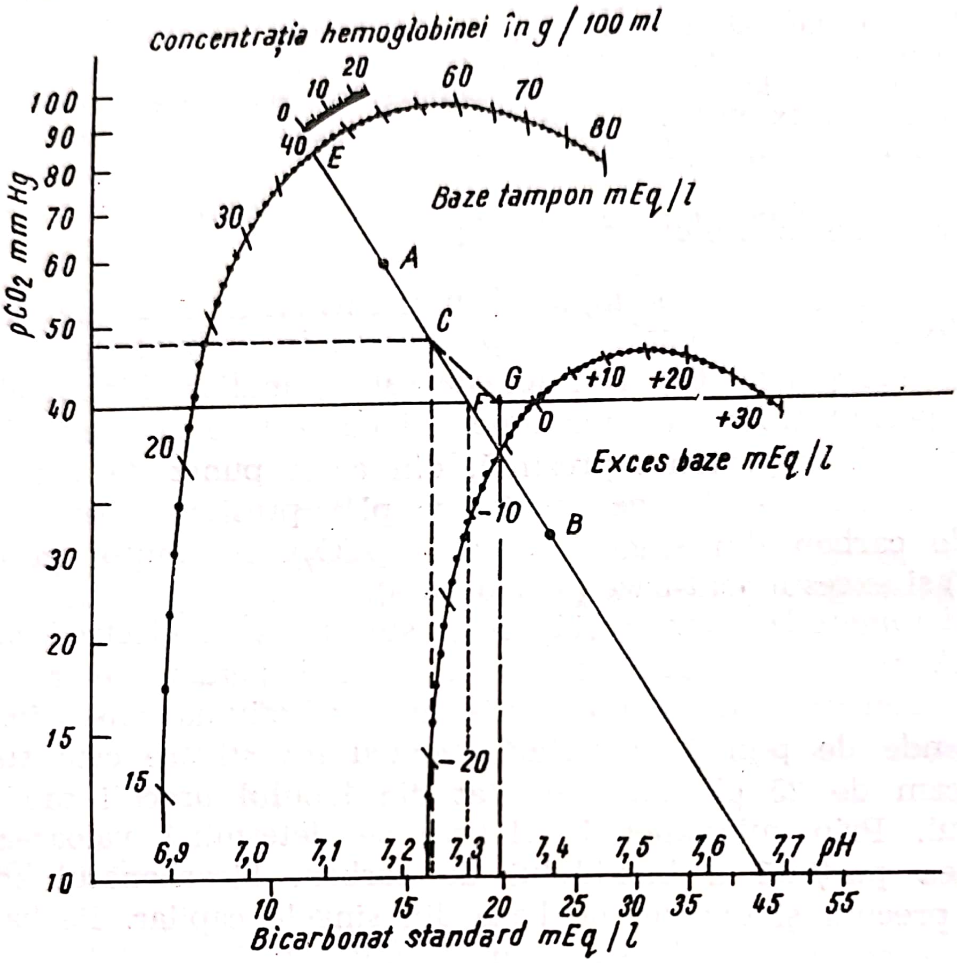


Fig. 166. — Nomograma Siggaard-Andersen şi Engel pentru echilibrul acido-bazic. Linia pH/log pCO_2. Punctele *A* şi *B* se determină prin echilibrărea probei de sînge pentru valori mai mari şi mai mici de CO_2, în raport cu valorile corespunzătoare ale pH-ului. Punctul *C* se determină cu ajutorul valorii actuale a pH-ului. *F* = bicarbonat standard (18,6 mEq/l) ; *G* = bicarbonat actual (20 mEq/l) ; *D* = exces de baze (—6 mEq/l) ; *E* = baze tampon (40 mEq/l) [din : *Quarz, W.* : *Tuberkulosearzt*, 16 (1962), 204].

Dacă se notează în nomograma log-pCO_2-pH zonele valorilor normale pentru pH, pCO_2 şi HCO^{-}_3, rezultă următoarea *diagramă de ansamblu*, în care sînt orînduite diferitele forme ale acidozei şi alcalozei (fig. 168).

Liniile verticale între pH 7,37 şi 7,43 delimitează domeniul pH-ului normal, liniile între pCO_2 28 şi 42 mm Hg, domeniul pCO_2 normale şi liniile oblice HCO^{-}_3, teritoriul tamponului normal cu un bicarbonat standard de 23—27 mEq/l.

Între liniile oblice se află deasupra zonei pCO_2 normale *acidoza respiratorie*, iar dedesubtul ei se află *alcaloza respiratorie*. Între liniile orizontale spre stînga se găseşte *acidoza metabolică*, iar spre dreapta se găseşte *alcaloza metabolică*.

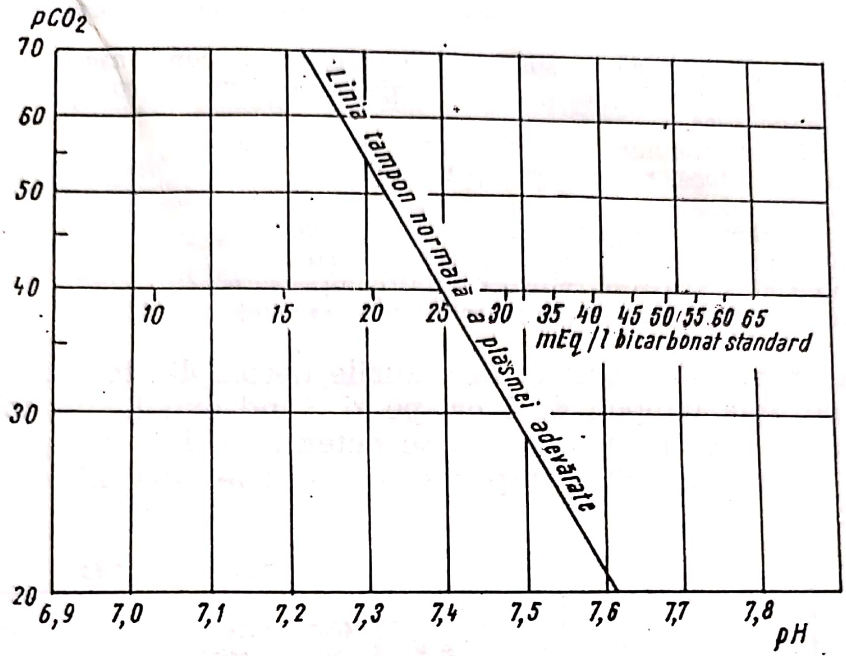


Fig. 167. — Linia tampon normală a plasmei adevărate în graficul log-pCO$_2$-pH (Kroon). Bicarbonatul standard este înscris pe abscisa de la pCO$_2$ = 40 mm Hg, în mEq/l. [*Bolt, W., H. A. Gerlach:* Fortbildungskurse auf dem 1. Europäischen Kongress für Anästhesiologie, Deutsche Sektion 1 (1962), 1—16].

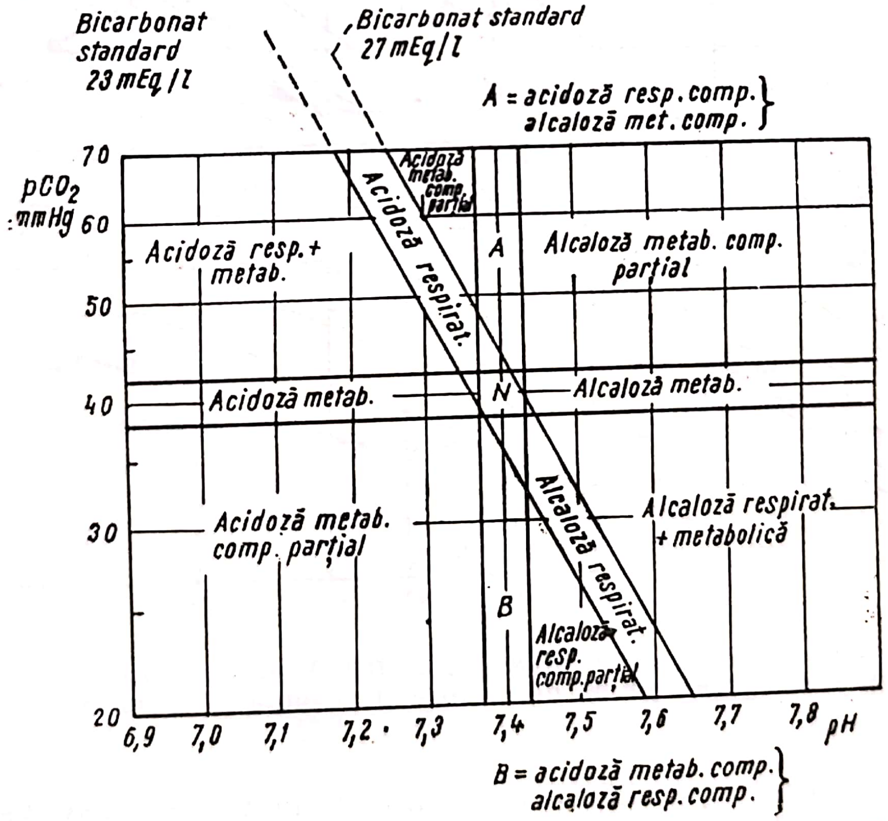


Fig. 168. — Grafic sintetic (pe baza graficului log-pCO$_2$-pH) *reprezentînd domeniul normalului și diferitele forme de acidoze și alcaloze* (vezi și fig. 167).

Liniile verticale delimitează în sus *acidoza respiratorie compensată și alcaloza metabolică compensată*. În jos se găsește *alcaloza respiratorie compensată și acidoza metabolică compensată*.

Cîmpurile intermediare cuprind următoarele domenii :
— cîmpul acidozei respiratorii + metabolice ;
— cîmpul acidozei respiratorii parțial compensate ;
— cîmpul alcalozei metabolice parțial compensate ;
— cîmpul alcalozei metabolice și respiratorii ;
— cîmpul alcalozei respiratorii parțial compensate ;
— cîmpul acidozei metabolice parțial compensate.

După experiența noastră, în cazurile necomplicate este suficient să se determine linia tampon de 2 ori pe zi. Cînd există tulburări respiratorii mai intense, se recomandă să se determine linia tampon la fiecare 2 ore, pentru a putea din timp sesiza devierile survenite în echilibrul acido-bazic.

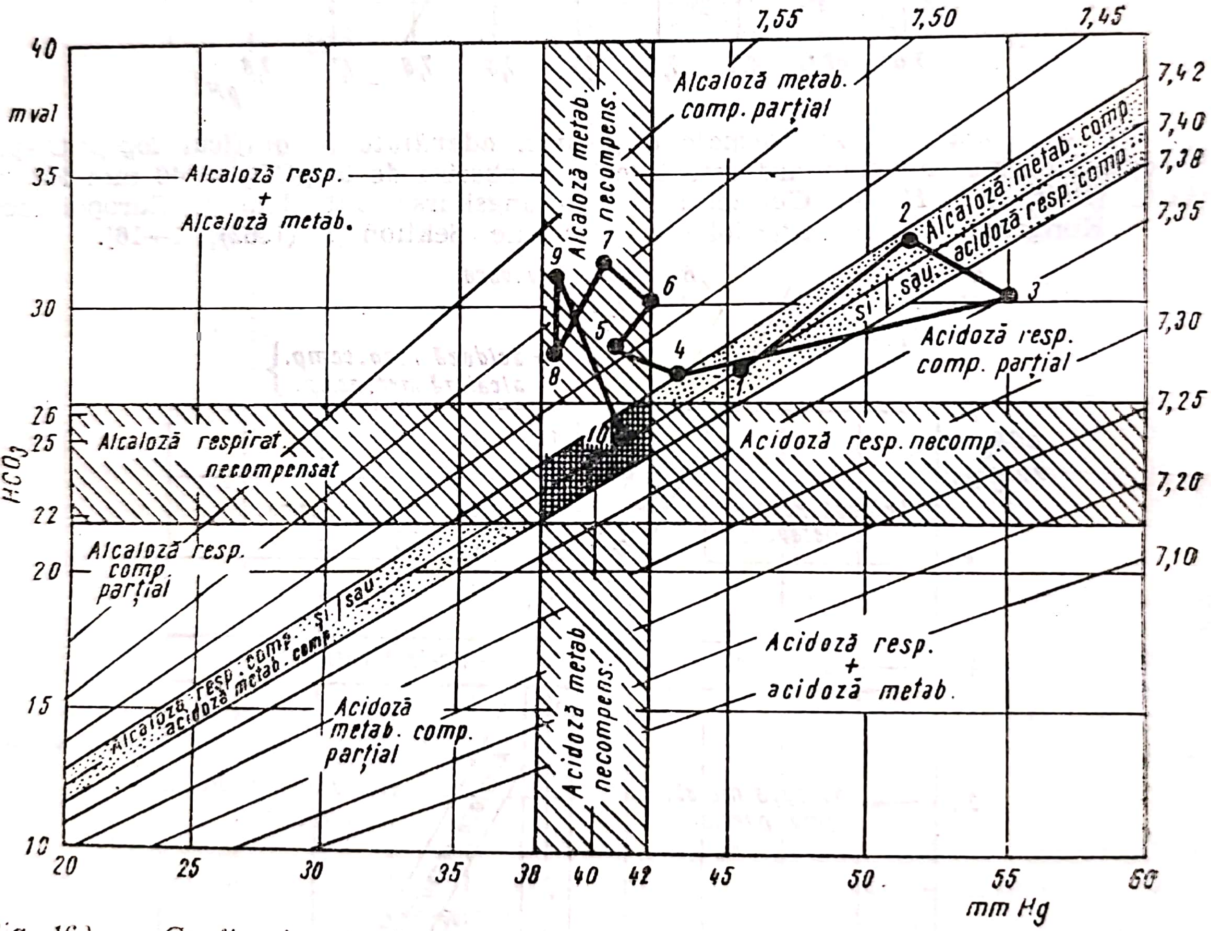


Fig. 163. — *Grafic sintetic după Felder* (133) (HCO_3-pCO_2) *reprezentînd zona normalului și cea a diferitelor forme de acidoze și alcaloze* [din Quarz, W. : Tuberculosearzt 16 (1962), 288].

În cazul unor operații, se determină linia tampon înainte de operație, două ore după operație și în seara zilei operației. Determinarea următoare are loc în dimineața zilei următoare și apoi din nou seara.

În cazurile complicate, este necesară determinarea mai frecventă a liniei tampon.

Cu ajutorul graficului din fig. 168, respectiv al graficului construit de *Felder* (fig. 169), se pot reprezenta și urmări în ansamblu modificările echilibrului acido-bazic condiționate prin respirație, metabolism și compensare. Aceste determinări au dobîndit o extraordinară valoare practică în tulburările grave ale funcției pulmonare, în special la începutul perioadei postoperatorii, deoarece în această situație aprecierea pur clinică poate duce la concluzii greșite (vezi în fig. 169 modificările poziției metabolice la începutul perioadei postoperatorii, punctele 1—10).

Valoarea normală a ***excesului de baze*** sau a ***deficitului de baze*** (acid-bază) se situează între +2,3 și —2,3 (mEq/l exces de baze). Pentru calcularea cantității de bicarbonat de sodiu, respectiv de clorură de amoniu sau a unei alte soluții echivalente, care este necesară pentru compensarea unei tulburări nerespiratorii în domeniul extracelular, *Astrup* și colab. (12) au stabilit formula următoare :

Cantitatea (mval) = 0,3 × greutatea corporală în kg × acid-bază.

Factorul 0,3 a fost găsit de *Astrup* (10, 11) pe cale experimental-empirică.

Analiza gazelor din aerul expirat

Analiza CO_2 și O_2 după Haldane (181) și Scholander (367)

Într-un volum determinat al unei probe de aer expirat, se determină conținutul procentual de CO_2 și O_2, din diminuarea volumului care se produce de fiecare dată prin absorbția succesivă a CO_2 și O_2, cu lichide absorbante corespunzătoare. În comparație cu metoda originală *Haldane* (181), *micrometoda* după *Scholander* (367) s-a dovedit în clinică mai economicoasă sub aspectul duratei și mai adecvată scopului.

Microanaliza după Scholander (367)

Cu ajutorul analizorului *Scholander*, analiza gazelor din aerul expirat poate fi efectuată ca o micrometodă. Cu un grad de eroare de ± 0,015 vol. %, această metodă atinge exactitatea metodei originale Haldane (fig. 170).

Principiu

Volumul micșorat, prin absorbția de CO_2 și O_2 din aerul expirat, se completează prin adăugarea de Hg. Din cantitatea de mercur adăugată de fiecare dată, pot fi calculate procentual diferitele faze gazoase.

Părțile analizorului

Aparatul constă într-o cameră de compensare (A), o cameră de reacție (B) și două camere laterale (C, D) în care se pun lichidele de absorbție. Camera de compensare și camera de reacție sînt unite printr-un capilar cu diametrul de 1 mm, care este marcat circumferențial la mijloc și a cărei extremitate superioară, terminată în camera de compensare, se dilată sub formă de pîlnie. Extremitatea în pîlnie a capilarului împiedică, pe de o parte, scurgerea în jos de acid, ceea ce ar mări greutatea picăturii indicatoare, iar, pe de altă parte, asigură o bună transferare a probelor de gaz.

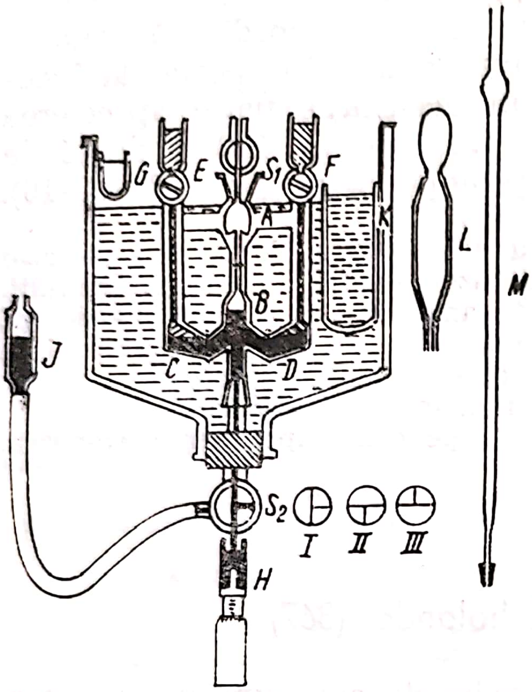


Fig. 170. — Aparat Scholander pentru analiza gazelor. A — cameră de compensare ; *B* — cameră de reacție ; *C, D* — camere laterale pentru absorbanții de CO_2 și O_2 ; *E, F* — robinete de închidere ale camerelor laterale ; *G* — vas de sticlă pentru robinetul de închidere S_1 ; *H* — microbiuretă ; *I* — vas de nivel pentru mercur ; *K* — recipient de sticlă pentru soluția acidă folosită pentru curățat ; *L* — pipetă cu balon de cauciuc pentru transformarea soluției pentru curățat ; *M* — pipetă pentru transfer de gaze ; S_1 — robinet de închidere demontabil cu gît șlefuit ; S_2 — robinet de închidere cu 3 căi cu pozițiile I, II, III.

Camerele A—D se află într-o baie de apă pentru menținerea unei temperaturi constante. Nivelul apei trebuie să ajungă pînă la gîtul camerei de compensare (A). Printr-un dop de cauciuc, care permite o mișcare vibratorie a aparatului în cursul analizei, se stabilește legătura cu celelalte părți ale analizorului aflate în afara băii de apă, cu biureta micrometrică (H) și cu para de nivel cu mercur (I). Întreaga aparatură, cu excepția camerei de compensare, este umplută cu mercur. Para de nivel este mobilă, ceea ce permite modificarea nivelului mercurului din interiorul aparatului. Prin aceasta, devin posibile umplerea camerelor laterale cu soluții absorbante și curățarea camerei de reacție.

Pipeta pentru transferul probei de gaz

Pipeta, care are o lungime de 30 cm și un diametru interior de 2,5—3 mm, prezintă un vîrf fin efilat. Extremitatea superioară a pipetei este dilatată și permite unei părți a probei de gaz să se scurgă pe lîngă o picătură de mercur, care servește pentru etanșeizare. Vîrful pipetei se îmbracă cu un tub scurt de cauciuc, ceea ce permite o închidere etanșă la transferarea probei de gaz.

Soluțiile

Soluție acidă pentru curățat : la 400 ml apă distilată și 1 ml SO_4H_2, se adaugă, amestecînd continuu, 72 g SO_4Na_2. După completa dizolvare, se adaugă 21 ml glicerină.

La întrebuințare, se adaugă, la aproximativ 50 ml din această soluție, 40 mg bicromat de potasiu pulverizat și se păstrează într-un recipient agățat de marginea băii de apă. Bicromatul se adaugă atît soluției acide folosite la curățare, cît și absorbantului de CO_2, pentru a exclude orice urmă de bicromsulfați, care ar falsifica analizele.

Absorbantul de CO_2: apă distilată 100 ml, KOH 11 g, bicromat de potasiu 40 mg. Se păstrează închis.

Absorbantul de O_2: pulberea și soluția se păstrează separat (bine închise!) și se amestecă abia înainte de întrebuințare.

Soluția: apă distilată 100 ml, KOH 6 g.

Pulberea: 20 g $S_2O_2Na_2$ proaspăt și 0,1 g β-antrachinonsulfonat de sodiu se amestecă cu grijă într-un mojar.

Modul de întrebuințare: într-o seringă de 5 ml, al cărei vîrf este bine închis, se introduc 0,6 g pulbere și 5 ml soluție; se aplică imediat pistonul, se elimină, pînă la o cantitate neînsemnată, tot aerul și se închide din nou seringa. Se dizolvă în apă fierbinte, dar se răcește înainte de întrebuințare. Soluția se echilibrează cu azotul bulei de gaz. Cantitatea neînsemnată de O_2 este rapid absorbită.

Observație: Este important ca înainte de analiză să se controleze să nu fi pătruns aer în aparatură. Efectuînd mișcări bruște ale șurubului micrometric, mercurul sare vizibil în capilar, dacă aparatul conține aer.

Tehnica determinării

Introducerea soluțiilor absorbante. Inițial se închide robinetul (S_1), care se aplică pe camera de compensare (A), pentru a împiedica ca mercurul să țîșnească din capilar în camera de compensare. Apoi se aduce, cu para de nivel mercurul pînă la robinetele (E, F) camerelor laterale și se închid robinetele. Soluțiile absorbante pentru CO_2 și O_2 se introduc în părțile laterale (C) și (D) cu ajutorul vasului de nivel (robinetul S_2 în poziția III). Absorbantul de O_2 trebuie filtrat repede înainte de introducere. Robinetul (S_1) se îndepărtează din nou. Cu ajutorul vasului de nivel se umple camera de reacție (B) cu mercur și se fixează vasul de nivel de aparat, astfel ca nivelul mercurului să atingă marca de pe capilar. Apoi se stabilește legătura prin intermediul robinetului cu 3 căi (S_2) între biureta micrometrică și camera de reacție (robinetul în poziția I) și se învîrte de viză, pînă ce mercurul a atins extremitatea lărgită a capilarului. În sfîrșit, se umple camera de compensare (A) pînă la jumătate cu soluție de curățat.

Transferarea probei de gaz

Extremitatea superioară a pipetei speciale se unește printr-un tub de cauciuc cu o seringă Record de 5 ml prin intermediul căreia este posibilă aspirarea în pipetă a unei picături de mercur de 5 mm lungime, care închide etanș pipeta la extremitatea inferioară. Apoi se unește vîrful pipetei cu recipientul, care conține proba de aer expirat ce trebuie analizată, și se lasă gazul să pătrundă în pipetă. După îndepărtarea recipientului, picătura de mercur începe să coboare încet în pipeta ținută în poziție verticală. Se aplică apoi repede, traversînd lichidul de curățire, vîrful învelit cu cauciuc al pipetei direct pe mercur, pe extremitatea superioară a capilarului, care are o formă de pîlnie. În timpul transferării probei de gaz, capilarul și pipeta vor fi așezate una deasupra celeilalte în poziție exact verticală. Prin deșurubarea vizei micrometrice se aduce meniscul gazului la nivelul semnului de pe capilar. Prin învîrtirea robinetului cu 3 căi (S_2) în poziția II se stabilește legătura între vasul de nivel și viza micrometrică și se fixează punctul zero al biuretei micrometrice. Robinetul cu 3 căi se readuce în poziția inițială (poziția I). El stabilește acum din nou legătura între biureta micrometrică și camera de reacție. Dacă meniscul gazului se mai află la nivelul semnului, atunci se învîrte încet micrometrul pînă la diviziunea 15. Este recomandabil de a lua probe de mărimi identice pentru toate analizele. Transferarea probei se efectuează corect atunci cînd picătura de mercur, care apasă aerul, se mişcă în concordanţă cu mişcările vizei micrometrice. Dacă se îndepărtează pipeta, lichidul de curăţat pătrunde puţin în extremitatea superioară a capilarului. Apoi se aspiră întreaga cantitate de lichid de curăţat din camera de compensare, în afară de picătura pătrunsă în capilar şi care serveşte drept picătură indicatoare. Pentru aspirarea lichidului, se utilizează o pipetă aspiratoare legată de o trompă de apă. Pentru captarea mercurului se intercalează o sticlă spălătoare între pompă şi pipetă.

Picătura indicatoare se trage în jos cu ajutorul vizei micrometrice pînă ce meniscul inferior al picăturii ajunge la semnul capilarului. Acum se aplică robinetul S_1 în poziţie deschisă pe camera de compensare şi se închide robinetul. Pentru a capta soluţia acidă, care ar mai adera de capilar, se coboară picătura indicatoare pînă ce ea atinge extremitatea inferioară rugoasă a capilarului, iar meniscul se aplatizează. Se readuce apoi meniscul inferior al picăturii la semn şi se notează înălţimea micrometrului cu M_1.

Absorbţia de CO_2 şi O_2. Se înclină cu atenţie aparatul în spre partea absorbantului de CO_2 şi se trimite o cantitate mică de absorbant în camera de reacţie (un strat de lichid cam de 1 mm). În acelaşi timp, cu cealaltă mînă se ridică micrometrul pentru a echilibra coborîrea picăturii indicatoare. Printr-o uşoară agitare a aparatului se accelerează absorbţia. Cînd picătura indicatoare nu mai coboară, ea este adusă la extremitatea inferioară şlefuită a capilarului şi readusă din nou cu meniscul ei inferior la nivelul semnului. Cifra citită pe micrometru se notează cu M_2. Cînd sînt analizate cantităţi mari de CO_2, picătura trebuie ridicată cît mai mult posibil peste semn şi se adaugă numai cantităţi mici de absorbant de CO_2, deoarece altfel absorbţia ar fi prea intensă. Ar trebui atunci să se coboare mult prea repede cu micrometrul, ceea ce ar determina o micşorare a masei picăturii. După aceea, se înclină aparatul în spre partea absorbantului de oxigen, pentru a-l lăsa să pătrundă în camera de reacţie. Mercurul trebuie să fie acoperit cu un strat de absorbant înalt de 1—2 mm. Se agită aparatul în modul descris mai înainte. Cînd există prea puţin absorbant, culoarea roşie devine brună şi în cele din urmă galbenă. În timpul absorbţiei de oxigen, se eliberează o cantitate remarcabilă de căldură. De obicei, trec 2 minute pînă la echilibrarea temperaturii. Aceasta se recunoaşte prin aceea că încetează mişcările picăturii indicatoare. Cînd citirea indică valori constante, se coboară picătura pînă la partea şlefuită a extremităţii inferioare a capilarului şi se ridică din nou înapoi pînă la semn. Înălţimea citită la manometru este notată M_3. Cu viza micrometrică se ridică picătura, se aspiră cu o pipetă şi se continuă ridicarea vizei pînă cînd meniscul soluţiilor absorbante atinge semnul de la nivelul capilarului. Aceasta ar trebui să se întîmple la înălţimea iniţială a micrometrului cu o deviere de ± 0,5 a celei mai mici diviziuni.

Se consideră că s-au obţinut rezultate satisfăcătoare atunci cînd cercetările de control pentru CO_2, O_2 şi N_2 corespund în interiorul limitelor de 0,03%.

$$\textit{Calcul:}\ \mathrm{CO_2}\ \text{în \% din eşantionul original}\quad \frac{M_1 - M_2}{M_1}\cdot 100$$

$$\mathrm{O_2}\ \text{în \% din eşantionul original}\quad \frac{M_2 - M_3}{M_1}\cdot 100$$

$$\mathrm{N_2}\ \text{în \% din eşantionul original}\quad \frac{M_3\cdot 100}{M_1}$$

Spălarea aparatului. Se stabileşte legătura între camera de reacţie şi vasul de nivel (robinetul S_2 în poziţia III) şi se aspiră soluţia de spălat fără a-i permite să ţîşnească în camera de compensare. Se umple apoi camera de compensare cu lichid de curățat din pipeta cu balon de cauciuc. Cu ajutorul vasului de nivel cu mercur se trage lichidul de spălat în jos pînă aproape de orificiile brațelor laterale și se plimbă soluția de vreo trei pînă la patru ori în sus și în jos. Cînd soluția rămîne galbenă, curățirea este terminată ; dacă nu, se aspiră soluția murdară și se repetă manevra de curățire. De obicei, o singură manevră de curățire ajunge.

Principii fizice utilizate la analiza gazelor din aerul expirat

Conductibilitatea termică

Conductibilitatea termică, variabilă la diferite gaze, a fost întrebuințată de la început în clinică pentru analiza continuă automată. În 1924, *Knipping* (224) a descris *analizorul termoelectric* pentru analiza de CO_2 și N_2O, pe care l-a introdus ulterior ca analizor de hidrogen pentru determinarea de rutină a volumului rezidual (vezi p. 563). Deoarece conductibilitatea termică a heliului este numai cu puțin mai nefavorabilă decît cea, considerată ideală, a hidrogenului, s-a efectuat determinarea automată pe cale termoelectrică a aerului rezidual și cu ajutorul heliului.

Acest principiu a fost folosit mai tîrziu la măsurarea de O_2 și CO_2 pentru determinarea metabolismului bazal. Aparate corespunzătoare au fost construite în Germania, Olanda, Anglia și S.U.A. Într-un mod identic a fost construit înscriptorul *Rein* pentru schimburile gazoase. *Orie* și *van Veen* (399) au folosit modificările concentrației gazelor măsurate cu un diaferometru într-un sistem spirografic închis, după adăugarea de O_2, pentru determinarea volumului rezidual.

În timp ce principiul diaferometric este — datorită proprietăților termoelectrice ale hidrogenului și heliului — foarte potrivit pentru determinarea volumului rezidual după metoda cu gaze străine și se poate folosi și la măsurarea de CO_2, situația devine precară la diferențierea oxigenului și azotului, deoarece valorile conductibilității termice a acestor gaze se află defavorabil de strîns învecinate. Aceasta trebuie luat în considerare îndeosebi la determinarea termoelectrică a metabolismului bazal. Din acest motiv a și fost, de exemplu, părăsită din nou metoda lui *Orie* și *van Veen* pentru determinarea volumului rezidual, întrucît se pot strecura ușor erori suplimentare datorită unei stabilizări nu tocmai corecte a oxigenului.

Analizor cu absorbție de infraroșii

Acest aparat este folosit pentru analiza cantitativă continuă a compușilor gazoși cu mai mulți atomi din amestecuri gazoase. Razele infraroșii sînt absorbite de gaze și vapori a căror molecule sînt alcătuite din atomi diferiți (CO_2, CO, N_2O, eter, etilen, ciclopropan, vapori de apă ș.a.). În schimb, gazele elementare și gazele nobile (de exemplu, O_2, N_2, Xe ș.a.m.d.) nu absorb razele infraroșii (fig. 171).

Prin *înregistrarea unor curbe ale concentrației de* CO_2 în aerul expirat se pot, de exemplu, sesiza situațiile din cursul tulburării ventilatorii de distribuție (fig. 172).

Dacă există, de exemplu, tulburări ventilatorii de distribuție prin obstrucții de diferite intensități ale căilor aeriene, se produce o ventilare inegală a teritoriilor alveolare.

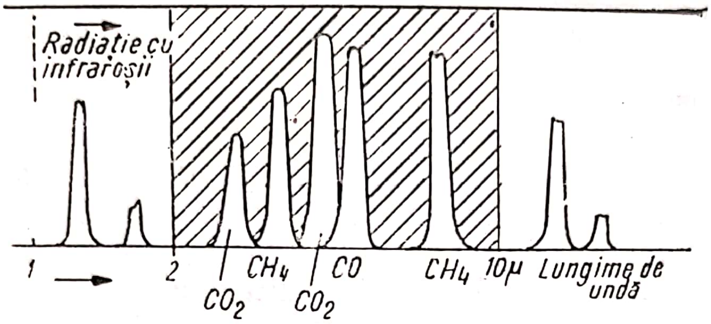
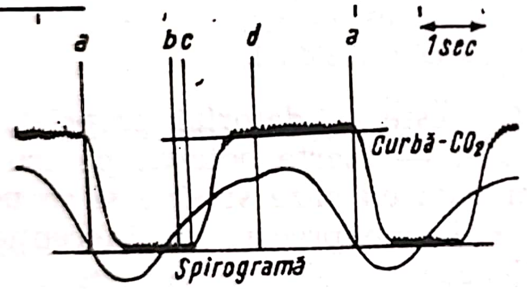


Fig. 171. — Benzi de absorbție în domeniul radiației infraroșii. Absorbția radiației infraroșii se produce pentru combinațiile chimice de gaze amintite de fiecare dată, în benzi de absorbție caracteristice. Influența temperaturii și presiunii atmosferice trebuie luate în considerare. Aparatul construit de *Fowler* atinge 90% din deviația maximă în 0,1 secunde și lucrează liniar de la 0 pînă la 9% CO_2.

a) Normal



b.) Tulburare ventilatorie de distribuție (obstructivă)

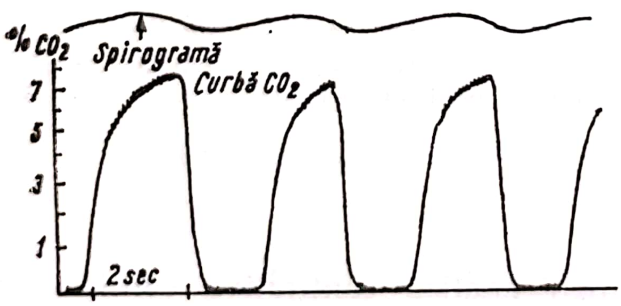


Fig. 172. — Curbe ale concentrației de CO_2 *în aerul expirat : a* — aspectul la oameni normali ; *b* — aspectul într-o tulburare ventilatorie de distribuție de tip obstructiv (după *Ulmer*).

În cursul expirației se golesc inițial teritoriile bine ventilate și de-abia o dată cu creșterea presiunii expiratorii, cele insuficient ventilate. Aceste tulburări ventilatorii de distribuție se pot sesiza în mod corespunzător din traseul curbei concentrației bioxidului de carbon expirat, înregistrate cu ajutorul analizorului cu absorbție de infraroșii (389) (fig. 172).

Măsurarea O_2 după principiul paramagnetic

Oxigenul este singurul gaz care posedă proprietăţi paramagnetice, în timp ce toate celelalte gaze respiratorii sînt diamagnetice. Principiul metodei de măsurare constă în fenomenul fizic că oxigenul — ca gaz paramagnetic — este atras de un cîmp magnetic. Paramagnetismul oxigenului scade pe măsura încălzirii lui.

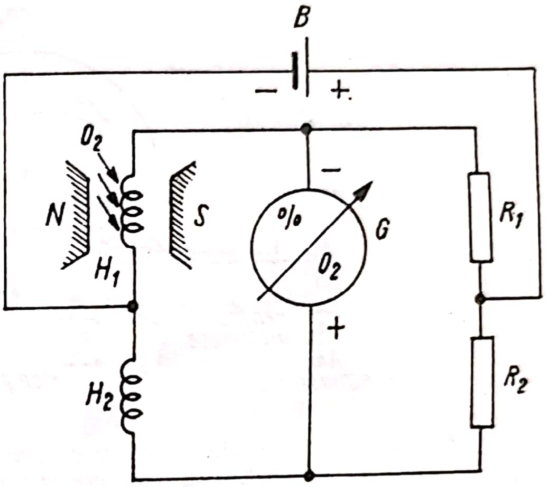


Fig. 173. — Determinarea oxigenului pe baza principiului paramagnetic. Schemă de principiu a unui analizor de oxigen. *S-N* — cîmpul magnetic al unui magnet permanent; O_2 — flux de O_2; H_1 — filament în domeniul vîntului magnetic; H_2 — filament de comparare. Modificările de rezistenţă ale firelor, dependente de temperatură se măsoară cu o punte Wheatstone.

Printr-o aranjare adecvată a filamentului electric în cîmpul magnetic se poate obţine un „vînt magnetic“, deoarece oxigenul încălzit, mai puţin paramagnetic, este înlăturat de oxigenul mai rece, mai intens paramagnetic, care vine din urmă. Viteza acestui vînt magnetic este în mod practic proporţională cu conţinutul în oxigen. Prin intercalarea filamentului într-o punte Wheatstone se poate măsura modificarea rezistenţei filamentului cu ajutorul unui galvanometru etalonat direct în conţinut procentual de oxigen (fig. 173). Aparatele americane (Paulingmetre) prezintă o latenţă de 6 secunde.

Nitrogenmetrul (264)

Lucrează după principiul tuburilor luminiscente.

Cu ajutorul unei pompe de vid puternice, o parte a aerului expirat (1 cm^3/sec.) este continuu tras printr-un tub cu descărcare electrică în care se menţine un vid de 2 mm Hg. Diferitele gaze respiratorii prezintă luminiscenţe de culori diferite, după aplicarea unui curent de înaltă tensiune. În spectrul de la 3 100 la 4 800 Å se află cele mai intense benzi ale N_2, a căror intensitate poate fi folosită cu ajutorul unor filtre colorate adecvate pentru determinarea cantitativă de N_2. Latenţa aparatului este de 0,2 sec., la o precizie de ± 2%. Aparatul îşi găseşte utilizarea în laboratoarele specializate de fiziologie pentru analiza momentană, continuă a aerului expirat, pentru analiza spaţiului mort şi a amestecului intrapulmonar.

Spectrometrul de masă

Analiza cantitativă continuă a gazelor din aerul expirat se mai poate efectua cu un spectrometru de masă, care a fost elaborat pentru scopuri nemedicale și a cărui utilizare, din cauza costului mare, este limitată pentru moment la unele centre de cercetare specializate (fig. 174).

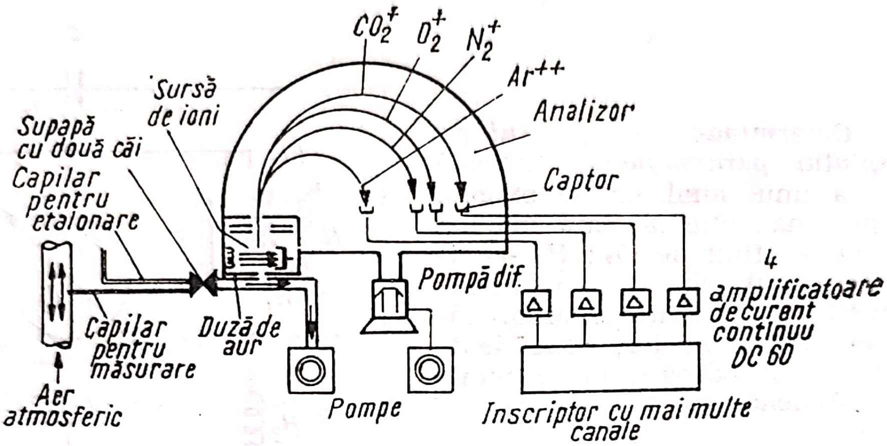

CO_2^+
O_2^+
N_2^+
Ar^{++}
Analizor
Captor
Sursă de ioni
Supapă cu două căi
Capilar pentru etalonare
Capilar pentru măsurare
Duză de aur
Pompă dif.
4 amplificatoare de curent continuu DC 60
Aer atmosferic
Pompe
Inscriptor cu mai multe canale

Fig. 174. — Trasee de ioni ale unor gaze diferite cu dispozitiv de captare a ionilor, respectiv schema de construcție a spectrometrului de masă GD 150 M [din *Mlynek, L., H. Valentin:* Elektromedizin 9 (1964), 146].

Izotopi radioactivi

Utilizarea unor izotopi radioactivi artificiali ai unor gaze nobile (^{133}Xe, ^{37}Ar, ^{79}Kr) a permis în ultimul timp atît efectuarea unor cercetări asupra ventilației diferitelor segmente pulmonare (fig. 175), cît și soluționarea unor probleme ale spațiului mort și ale amestecului intrapulmonar prin înregistrarea cantitativă momentană a expirației. Analiza regională a ventilației cu ajutorul *toracografiei cu izotopi* (234) permite o localizare a tulburărilor ventilatorii, imposibilă pînă acum, înainte de intervențiile chirurgicale pe torace, în special înaintea rezecțiilor pulmonare parțiale.

Deoarece gazele nobile nu suferă combinații chimice în organism și sînt imediat expirate din nou, ele sînt într-o măsură deosebită adecvate pentru aceste cercetări. Expunerea la radiații poate fi astfel menținută în cazul acestor substanțe emițătoare de raze gamma, în limite nepericulos de mici. Pacienții respiră în decubit dorsal de mai multe ori dintr-un aparat de metabolism bazal, care conține un amestec gazos alcătuit din oxigen, xenon inactiv, respectiv argon și un adaos de ^{133}Xe activ, respectiv ^{37}Ar. Cu contoare izolate montate se înregistrează simultan radioactivitatea unor zone simetrice ale toracelui (toracografia cu izotopi, fig. 175). Pentru analiza momentană și continuă a aerului expirat se montează un contor direct la piesa bucală.

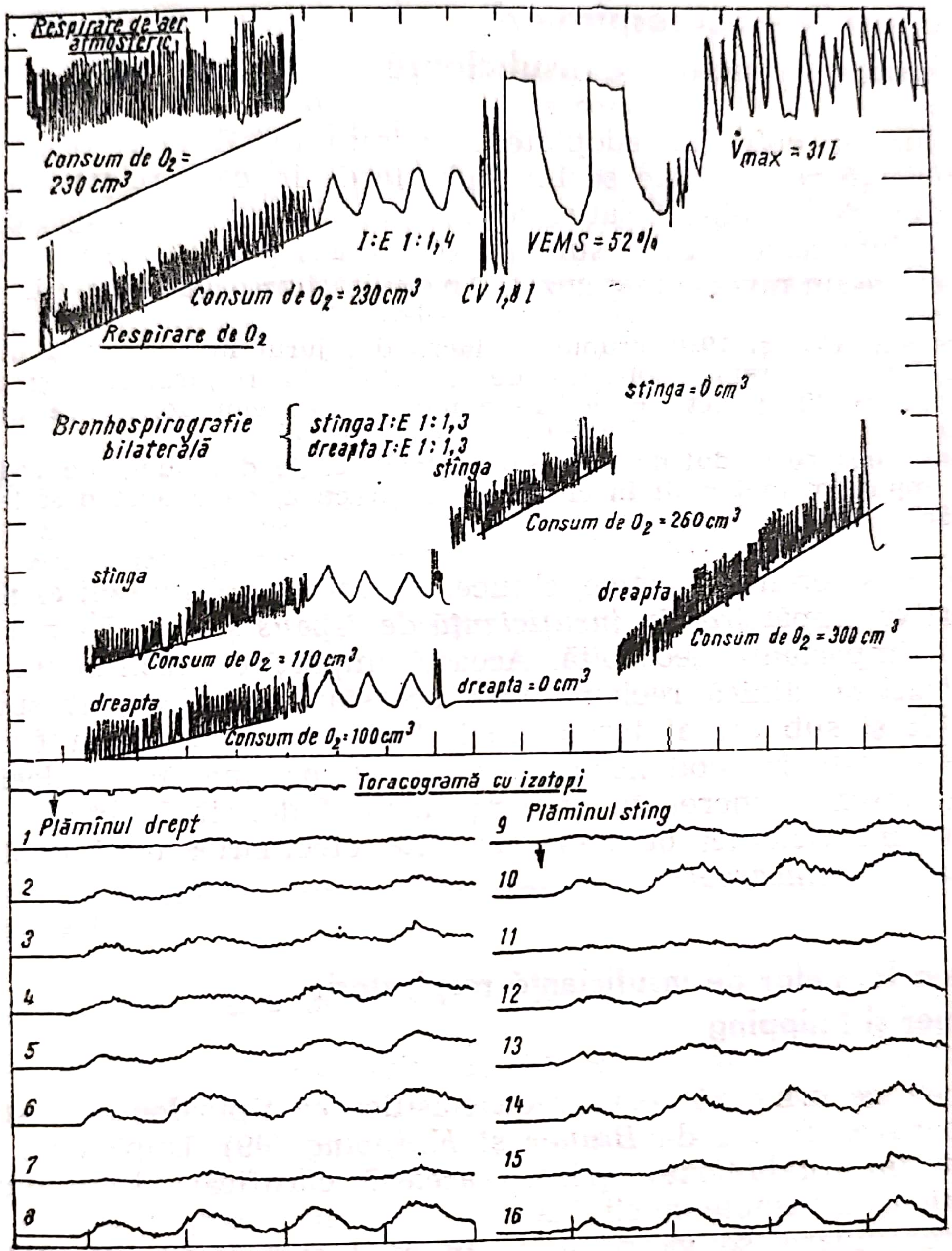


Fig. 175. — Spirogramă de repaus, bronhospirogramă bilaterală şi toracogramă cu izotopi (folosind ^{133}Xe radioactiv) *la o pacientă, după decorticarea plămînului drept pentru un pneumotorax şi cu o tuberculoză a lobului superior stîng cu cavernă mare.* Spirografia de repaus indică la un consum normal de oxigen, o reducere considerabilă a rezervelor ventilatorii (capacitatea vitală = 1,8 l; VEMS = 52% din CV; ventilaţie maximă = 31 l). Bronhospirografia bilaterală arată un consum de oxigen aproape identic în cei doi plămîni (110 cm^3/min., în stînga, 100 cm^3/min., în dreapta). Bronhospirograma bilaterală nu permite o diferenţiere în continuare a limitării funcţionale. Toracograma cu izotopi arată o activitate mult diminuată a ^{133}Xe în zona celor doi lobi superiori (în conducerea 1 la dreapta şi în conducerile 9 şi 11 la stînga). Rezultatele analizei ventilaţiei regionale cu ajutorul toracografiei cu izotopi corespund cu cele ale angiografiei selective a arterei pulmonare, care evidenţiază o blocare a arterelor segmentare respective (*Bolt, Forssman* şi *Rink*) (55).

Definiția insuficienței respiratorii și clasificarea formelor de insuficiență

În lumina definiției adoptate în clinica lui Brauer, prin noțiunea de *insuficiență respiratorie* se înțelege starea în care respirația nu mai este capabilă de a realiza o saturare normală cu oxigen a sîngelui și o eliminare de bioxid de carbon suficient de mare, pentru menținerea reacției sîngelui la un nivel corespunzător necesităților organismului.

Între anii 1924 și 1930, grupul de lucru din jurul lui *Brauer* a introdus în activitatea clinică curentă noțiunea de „insuficiență respiratorie“ și a propus prima împărțire din punct de vedere clinic a diferitelor forme de insuficiență respiratorie.

Acum, după ce modul de a considera fenomenele din punct de vedere funcțional s-a impus tot mai mult în clinică și în practică, au apărut o serie întreagă de clasificări.

Din considerente practice, clinice, ale medicinei muncii și ale medicinei sportive, împărțirea în *insuficiență de repaus* și *insuficiență de efort* prezintă o importanță deosebită. Această împărțire prezintă un caracter sumar. Practica clinică reclamă însă această împărțire atît sub aspect analitic, cît și sub cel al terapeuticii. Deoarece capacitatea funcțională a respirației este în mod normal de 10—20 ori mai mare decît solicitarea din repaus, punerea în evidență a unui deficit funcțional precoce din cadrul insuficienței de efort necesită efectuarea unei *explorări în cursul unei supraîncărcări.*

Clasificarea formelor de insuficiență respiratorie după Brauer și Knipping

În cele ce urmează se va reda clasificarea tipurilor de insuficiență după împărțirea făcută de *Brauer* și *Knipping* (69). După cum s-a mai menționat, un rol hotărîtor pentru această clasificare l-au avut criteriile practicii confirmate de clinică.

În continuare, se va prezenta în mod amănunțit diferitele grupe din cadrul insuficienței respiratorii de repaus și de efort.

Tulburările de ventilație

Sub raport cantitativ, această grupă de tulburări ocupă de departe primul loc. Cerințele practicii impun o subîmpărțire în :

Limitarea mișcărilor ventilatorii. În legătură cu aceasta, se descrie, o *formă centrală* (inhibiția centrilor, intoxicație cu morfină, intoxicație barbiturică, paralizia centrului respirator bulbar în poliomielită ș.a.m.d.) și o *formă periferică* (după toracoplastie, rigiditate toracică, cifoscolioză, simfize pleurale ș.a.m.d. = tulburare ventilatorie restrictivă).

Stenoze ale căilor aeriene. Spasme bronșice, tuberculoză bronșică, carcinom bronșic, acumulare de secreții, bronșita din emfizem ș.a.m.d = tulburare ventilatorie obstructivă.

Tulburări ale amestecului intrapulmonar. Tulburările de mixică care trebuie luate în serios sînt: emfizemul grav și accesul de astm. În ambele afecțiuni mai intervin, pe lîngă aceasta, și factori stenozanți.

Respirația pendulantă. Particularitățile respirației pendulante au fost descoperite prima oară în grupul de lucru al lui *Brauer* la pacienți aflați imediat după o toracoplastie. În expirație, o parte din volumul curent scapă în plămînul contralateral, tulburat din punct de vedere funcțional, de unde este reventilat în plămînul sănătos în cursul inspirației. Fenomenul respirației pendulante joacă un rol important din punct de vedere funcțional și în pneumotoraxul deschis.

TABELUL LXXVI

Clasificarea tipurilor de insuficiență

I. *Insuficiență respiratorie de repaus și de efort*

   a) *Tulburări de ventilație*
   1. Limitarea mișcărilor ventilatorii
   2. Stenoze ale căilor respiratorii
   3. Tulburări de amestec intrapulmonar
   4. Respirație pendulantă

   b) *Creșterea excesivă a spațiului mort funcțional*

   c) *Scurtcircuitare vasculară*
   1. Șuntări anormale vasculare și intracardiace
   2. Irigarea unor teritorii pulmonare neventilate

   d) *Tulburări de difuziune*

II. *Insuficiență de repaus și de efort a cordului stîng și a celui drept* (cu insuficiență repiratorie secundară)

Creșterea excesivă a spațiului mort funcțional

Prin *spațiu mort fiziologic* sau *funcțional* al căilor aeriene se înțelege de la *Gréhard* (174) acea cantitate de aer, care nu participă la schimbul gazos cu sîngele, deci care, practic, este ventilată la fiecare respirație fără nici un folos. Pentru omul sănătos, spațiul mort fiziologic este în esență o problemă de economie respiratorie. În toate formele de insuficiență respiratorie, el cîștigă dimpotrivă o importanță vitală pe măsura creșterii deficitului funcțional. Aceasta apare cel mai evident în insuficiența ventilatorie prin pareze ale mușchilor respiratori, deoarece o dată cu diminuarea volumului curent spațiul mort devine relativ mai mare.

Din punctul de vedere al creșterii excesive a spațiului mort funcțional, în sensul dat de *Cournand* (107), merită să se îndrepte atenția spre chisturile mari, încă ventilate, dar practic neirigate, precum și spre emboliile multiple, care astupă vascularizația unor teritorii pulmonare încă ventilate. În limita posibilului, asemenea chisturi trebuie să fie rezecate.

Scurtcircuitul vascular

Noțiunea de scurtcircuit vascular intrapulmonar provine de la *Barcroft* (19). Principial, scurtcircuitul vascular poate să se producă pe două căi :

1. Sînge venos amestecat trece din artera pulmonară în vena pulmonară, prin intermediul unor anastomoze arteriovenoase, ocolind capilarele pulmonare.

2. Alveole neventilate sînt irigate.

Rezultatele obținute în cursul angiografiei selective a arterei pulmonare, asociate cu analiza gazelor sanguine efectuată concomitent, au arătat că scurtcircuitul vascular intrapulmonar nu are nici la omul sănătos și nici în afecțiunile pulmonare cronice rolul care i-a fost atribuit de multe ori. La fel a fost supraapreciat rolul lui în afecțiunile pulmonare acute. Angiografia selectivă a arătat că în cursul hipoventilației regionale diminuă de cele mai multe ori și perfuzia. Pacienți cu un scurtcircuit intrapulmonar prezintă o creștere a ventilației de repaus cu diminuarea pCO_2 alveolar. Respirația în atmosferă de oxigen nu influențează hiperventilația de repaus și nici gradul de hiposaturație arterială.

Tulburările de difuziune

Brauer a elaborat, prin 1920, noțiunea de *pneumonoză*. El a interpretat cianoza, din cursul cazurilor grave de gripă, drept o tulburare de difuziune la nivelul membranei alveolo-capilare. De atunci, fiziopatologia tulburărilor de difuziune a fost reexaminată pe o bază mai largă (16, 21, 226, 339, 340). Deși pneumonozele veritabile se întîlnesc relativ rar, ele deținînd o parte redusă în cadrul formelor de insuficiență respiratorie, totuși, sub aspect principial, trebuie menținută concepția lui Brauer.

În prezent se discută, între altele, problema în ce măsuri tulburările de difuziune sînt importante pentru dificultăție de arterializare din plămînul de stază [de exemplu, în leziuni mitrale (340)]. Nu este încă stabilit dacă predomină, sub aspect funcțional, o îmbinare edematoasă a septurilor alveolare cu modificări secundare sau trecerea unui transsudat în alveole. Observația lui *Bolt, Rotthoff, Valentin* și *Venrath* (231) că deficitul spirografic de oxigen, care devine manifest la trepte înalte de efort, ar dispărea foarte repede după încetarea efortului, pledează mai mult în favoarea unui edem interstițial trecător.

Riley și *Cournand* (336), care au cercetat tulburările de difuziune cu ajutorul cateterismului cardiac, în condițiile respirării de aer atmosferic și de amestecuri gazoase sărace în oxigen, au descris absența, respectiv prezența unui gradient de CO_2 la capătul capilarului pulmonar, drept fenomen de diferențiere caracteristic între o tulburare de difuziune și una de amestec. În afară de aceasta, se mai constată un ΔpO_2 mărit (vezi și p. 535 și următoarele).

În legătură cu *aspectul practic al diagnosticului funcțional al respirației în clinică*, mai trebuie precizat aici pe scurt următoarele amănunte :

1. *Grupul de tulburări ventilatorii* care domină se poate caracteriza cantitativ cu ajutorul metodelor spirografice și al valorilor constatate, chiar și în ceea ce privește subdiviziunile acestui tip. (Înregistra-

rea ventilației maxime, deficitului spirografic de oxigen, înregistrarea efectului mult mai sensibil al variațiilor de oxigen asupra debitului ventilator, determinarea volumului rezidual prin analiza termoelectrică, automată de H_2 respectiv de He, împreună cu măsurarea timpului de amestec intrapulmonar).

Numai în cazuri speciale, este necesară o puncție arterială pentru a încerca efectuarea unei diferențieri mai adîncite. Acest lucru vine însă mai puțin în considerare pentru practica de rutină, decît pentru aprecieri fiziopatologice speciale, așa cum au arătat-o *Jansen, Knipping* și *Stromberger* (212).

2. *Grupul de tulburări care prezintă o mărire excesivă a spațiului mort funcțional* prezintă o creștere a cotei de aer, care la fiecare ciclu ventilator nu participă la schimbul gazos cu sîngele, deci este ventilată fără folos. Analiza fracționată a aerului expirat (vezi și p. 531) arată acest lucru în mod clar. Sub aspect spirografic, un debit ventilator de repaus mărit, cu un echivalent ventilator al oxigenului mare și absența vreunei influențe însemnate a oxigenului asupra ventilației ridică bănuiala formării unui asemenea spațiu mort excesiv, dacă aceste rezultate nu pot fi explicate printr-o mărire a volumului rezidual și alte tulburări de mixică.

Rossier (347, 349, 350) ajunge, prin calcularea ventilației alveolare, la ventilația spațiului mort. O împărțire amănunțită *regională* a proceselor cauzale, care constituie în parte indicații operatorii, este posibilă grație angiografiei selective a arterei pulmonare (54) și pe viitor prin toracografia cu radioizotopi (234) de gaze nobile (^{133}Xe). Determinarea spațiului mort este, de asemenea, posibilă din analiza momentană a aerului expirat respectiv, cu ajutorul gazelor nobile radioactive fără inoportunarea pacientului.

3. *Grupa de tulburări cu scurtcircuit vascular* prezintă o creștere a debitului ventilator cu diminuarea pCO_2 alveolare și — aceasta prezintă importanță — nici o influență a oxigenului asupra debitului ventilator și a frecvenței respirației.

Dacă coexistă și vicii congenitale împreună cu scurtcircuitul vascular, aceasta se poate aprecia clinic, astfel că în general nu este necesară o aparatură specială de diagnostic pentru examenul de rutină. Infiltrate mai mari, care produc în cazuri excepțional de rare scurtcircuite, pot fi — la fel — excluse cu ajutorul examenului radiologic, care trebuie să fie efectuat înaintea explorării funcționale.

Prin aceasta se îngustează numărul de puncții arteriale necesare. În probleme *teoretice* de principiu, se vor folosi însă toate posibilitățile analitice.

În ceea ce privește criteriile furnizate de analiza gazelor din sînge în scurtcircuit, vezi lucrările clinicii lui *Rossier* (350).

4. *Grupa tulburărilor de difuziune* este caracterizată în mod impresionant prin efectul concentrației crescute a oxigenului din aerul inspirat asupra consumului de oxigen și a debitului ventilator de repaus.

În opoziție cu insuficiența cardiacă stîngă de repaus și de efort, în această grupă nu se observă fenomenul de stază pulmonară, care poate fi sesizată prin determinarea volumului rezidual cu metoda cu hidrogen și prin înregistrarea capacităţii vitale. Celelalte semne caracteristice grupului tulburărilor de ventilaţie lipsesc în această grupă.

Este uşor de înţeles că în raport cu modificările patologice se pot deseori constata, în afecţiunile pulmonare, *forme mixte*. Totuşi, de cele mai multe ori, unul din mecanismele patogenice ale diferitelor grupuri predomină şi el poate fi precizat ca atare.

În legătură cu aceasta, se mai pot adăuga cîteva observaţii generale. Observaţii clinice ocazionale au lăsat să se întrevadă necesitatea diferenţierii în continuare a *clasificării citate a insuficienţei respiratorii. Brauer* şi *Knipping* au făcut însă, în mod conştient, abstracţie de acesta şi din noianul de principii de clasificare propuse, ei nu au stăruit de-a lungul anilor decît asupra celor care se detaşau pe considerente importante de diagnostic, de terapeutică, de medicină a muncii sau de chirurgie.

Trebuie accentuat încă o dată că atenţia trebuie să fie îndreptată pe *vita maxima (Brauer)*. De-abia studiul în condiţii de supraîncărcare prin efort a învăţat să fie sesizate tulburările *precoce* şi a creat posibilitatea profilaxiei acestor tulburări. Pentru treptele înalte de efort reclamate de practica clinică de rutină, înregistrările cele mai sigure s-au dovedit a fi cele spirometrice.

Clasificarea formelor de insuficienţă după Cournand

Clasificarea clară din punct de vedere fiziologic şi utilizabilă sub aspect clinic, pe care au elaborat-o *Baldwin, Cournand* şi *Richards* Jr. (15—17), are o orientare asemănătoare cu clasificarea lui *Brauer* şi *Knipping,* prezentată înainte. Ei împart noţiunea principală de *„insuficienţă pulmonară“* într-o *insuficienţă ventilatorie* (condiţionată mecanic), avînd ca simptom principal dispneea, şi într-o *insuficienţă alveolo-respiratorie* (condiţionată fizico-chimic) şi avînd ca simptom principal, cianoza (vezi tabelul LXXVII).

TABELUL LXXVII

Formele de insuficienţă pulmonară
(după Cournand, Baldwin şi Richards Jr.)

Disfuncţie	Tip	Simptome
Ventilatorie :	mecanic	*Dispnee*
— restrictivă		
— obstructivă		
Alveolo-respiratorie :		
— tulburare de distribuţie	mecanic	Hiperpnee
— tulburare de difuziune	fizico-chimic	Hipoxie, cianoză
Vasculară	mecanic	Hipertensiune în mica circulaţie Insuficienţă cardiacă dreaptă

Clasificarea după efectele insuficienței respiratorii (Rossier) (350)

Rossier a pus în centrul clasificării sale natura efectelor insuficienței respiratorii, care pot fi măsurate în sîngele arterial. El deosebește o *insuficiență globală* (scăderea pO_2 arterial cu creșterea pCO_2), *o insuficiență parțială* (amestec de sînge hiper- și hipoventilat și în consecință o subsaturare arterială cu diminuare ușoară a pCO_2) și *scurtcircuitul vascular* după *Barcroft* (19) (cazul limită al insuficienței parțiale).

În condiții de efort, această cale, valabilă sub aspect teoretic, este însă dificil de urmat din cauza necesității recoltării de sînge arterial. Mai trebuie luat în considerare faptul că în cazul acestor determinări ale valorilor gazelor din sînge este vorba de secțiuni momentane și că sîngele arterial reprezintă rezultatul amestecării celor mai diferite fracțiuni de sînge pulmonar, inclusiv sîngele scurtcircuitat fiziologic. Cercetări recente, cu folosirea simultană a angiografiei selective a patului vascular pulmonar, a analizei gazelor din sînge și a bronhospirografiei, au arătat că la cei mai mulți pacienți cu afecțiuni pulmonare, segmentele pulmonare hipoventilate sînt în mod corespunzător și mai puțin perfuzate și că se produce o derivare a sîngelui venos amestecat spre segmentele pulmonare normal ventilate. Datorită acestui mecanism de reglare, tulburările funcționale regionale pot să nu fie puse în evidență prin analiza sîngelui.

Din aceasta, a rezultat necesitatea de a dezvolta în continuare pentru problemele speciale, ridicate de diagnosticul preoperator, *explorarea funcțională regională* în direcția *angiografiei selective a vaselor pulmonare, a toracografiei cu izotopi* (vezi fig. 175) și a *scintigrafiei pulmonare*.

TABELUL LXXVIII

Clasificarea diferitelor tipuri de disfuncție pulmonară (după Rossier)

Insuficiență globală	**Hiperventilație alveolară**	**Diminuarea pO_2 arterial** **Creșterea pCO_2 arterial**
Insuficiență parțială	**Hipoventilație alveolară + hiperventilație alveolară**	**Diminuarea pO_2 arterial** **Ușoară diminuare a pCO_2 arterial** **La respirarea de O_2, saturația cu O_2 se normalizează**
Scurtcircuit vascular (Barcroft)	**Absența totală a ventilației la nivelul unor segmente pulmonare, cu perfuzia păstrată (= caz limită a insuficienței parțiale)**	**Hiposaturare cu O_2 (diferență de pO_2 alveolo-arterială mare), ușoară diminuare a pCO_2 arterial** **După respirare de O_2, saturația cu O_2 nu se normalizează**
	Hiperventilația plămînului sănătos	

Concluzii

În cele expuse pînă acum, au fost prezentate cu precădere metodele de investigare funcțională despre care s-a stabilit, pe baza unei experiențe clinice amănunțite, că s-au dovedit adecvate pentru diagnosticul funcțional al respirației în practica curentă a clinicii de boli interne și a medicinei muncii. Pentru completare, au fost redate și cele mai importante metode speciale ale laboratorului de fiziopatologie.

Mult timp pe primul plan al explorării funcționale a stat insuficiența manifestă. Dacă interesează însă recunoașterea precoce a tulburărilor și profilaxia lor, trebuie să se cunoască limitele funcționale reale în condiții de supraîncărcare. Grupa de lucru a lui *Brauer* a fost în mod consecvent deschizătoare de drum și în considerarea problemei capacității funcționale maxime sub aspect clinic și a creat metodele de explorare corespunzătoare. Supraîncărcarea adecvată se realizează corespunzător printr-un efort fizic. Încercările de a obține suficiente criterii cantitative prin solicitare hipoxică au dezamăgit totdeauna.

Noi trebuie să facem o deosebire între aparatura fiziologică științifică și aparatura necesară explorării funcționale în clinică. În concordanță cu aceasta, este important pentru explorarea celor mai mulți bolnavi că este vorba de *metode de rutină* și că exactitatea lor este suficientă pentru clinică. Mai departe este necesar ca cercetările să se poată repeta fără greutate și ca să poată fi cercetat un număr cît mai mare de pacienți.

Cerințele pe care le pune o stăpînire exactă a metodelor sînt mari și practic nu pot fi peste tot îndeplinite. În nici un caz, nu este permis ca o tehnică deficitară să aducă prejudicii pacientului. Medicul trebuie să se ferească de un laborator funcțional pseudoexact, care prejudiciază prea ușor aspectul clinic și poate ușor conduce spre concluzii false. Este de la sine înțeles faptul că experiența clinică nu poate fi înlocuită cu experimentarea la patul bolnavului.

Din această cauză, este justă o limitare circumspectă la acele metode de rutină suficient de expresive și verificate și care oferă medicului o bază sigură de apreciere în diagnosticul funcțional de medicină internă și cel preoperator.

Bibliografie

1. *Agostini, E.:* Diaphragm activity during breath holding: factors related to its onset. J. appl. Physiol. 18 (1963), 30—36.
2. *Albrecht, H., H. Valentin, H. Venrath:* Über die Atmung und das Herminutenvolumen bei Arbeit und Sport sowie die Herzleistung. Z. ges. exp. Med. 122 (1953), 356—368.
3. *Allerröder, H., H. C. Landen:* Das Verhalten der Komplementärluft, der Reserveluft und der Sauerstoffaufnahme im Arbeitsversuch. Z. ges. exp. Med. 108 (1940), 406—410.

4. *Altschulte, M. D.:* Physiology in diseases of the heart and lungs. Harvard Univ. Press, Cambridge/Mass. 1949.

5. *Anthony, A. J.:* Untersuchungen über Lungenvolumina und Lungenventilation. Dtsch. Arch. klin. Med. 167 (1930), 129.

6. *Anthony, A. J., R. Rohland:* Ein Spirograph mit automatischer Regulierung des Sauerstoffgehaltes. Z. ges. exp. Med. 106 (1939), 550—560.

7. *Anthony, A. J., H. Venrath:* Funktionsprüfung der Atmung, 2. Aufl. Barth, Leipzig 1962.

8. *Arnaud, J., P. Toulou, R. Mérigot:* L'exploration de la fonction respiratoire, Masson, Paris 1947.

9. *Aslett, E. A., P. d'Arcy Hart, J. McMichael:* The lung volumes and its subdivisions in normal males. Proc. roy. Soc. B 126 (1939), 502—525.

9 a. *Åstrand, P. O.:* Experimental studies of physical working capacity in relation to sex and age. Munksgaard, Kopenhagen 1952.

9 b. *Åstrand, P. O., I. Ryhming:* A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. J. appl. Physiol. 7 (1954), 218—221.

10. *Astrup, P.:* Erkennung der Störungen des Säure-Base-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung. Klin. Wschr. 35 (1957), 749.

11. *Astrup, P.:* Ultra-Mikromethoden zur Bestimmung von pH, pCO_2 und Standardbikarbonat im Kapillarblut. Ciba Found. Res., London. 1959.

12. *Astrup, P., K. Jorgensen, O. Siggaard Andersen, K. Engel:* The acid-base-metabolism, a new approach. Lancet 1960/I, 1035.

13. *Austrian, R., J. H. McClement, A. D. Renzetti jr., K. W. Donald, R. L. Riley, A. Cournand:* The syndrome of „alveolar-capylary block". Amer. J. Med. 11 (1951), 667—685.

14. *Balchum, O. J., S. A. Hartman, N. B. Slonim, S. H. Dressler, A. Ravin:* Permeability of Douglastype bag to respiratory gases. J. Lab. clin. Med. 41 (1953), 268—280.

15. *Baldwin, E. F., A. Cournand, D. W. Richards jr.:* Pulmonary insufficiency. I: Physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. Medicine (Baltimore) 27 (1948), 243.

16. *Baldwin, E. F., A. Cournand, D. W. Richards jr.:* Pulmonary insufficiency. II: A study of thirtynine cases of pulmonary fibrosis. Medicine (Baltimore) 28 (1949), 1.

17. *Baldwin, E. F., A. Cournand, D. W. Richards jr.:* Pulmonary insuficiency. III: A study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. Medicine (Baltimore) 28 (1949), 201.

18. *Baldwin, E. F., K. A. Harden, D. G. Greene, A. Cournand, D. W. Richards jr.:* Pulmonary insufficiency. IV: A study of 16 cases of large pulmonary air cysts or bullae. Medicine (Baltimore) 29 (1950), 169—194.

19. *Barcroft, J.:* The respiratory function of the blood. Cambridge Univ. Press, London 1925.

20. *Bartels, H.:* Potentiometrische Bestimmung des Sauerstoffdrucks im Vollblut mit der Quecksilbertropfelektrode. Pflügers Arch. ges. Physiol. 254 (1951), 107.

21. *Bartels, H., R. Beer, E. Fleischer, H. J. Hoffheinz, J. Krall, J. Wenner, J. Witt:* Bestimmung von Kurzschlussdurchblutung und Diffusionskapazität der Lunge bei Gesunden und Lungenkranken. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261 (1955), 99—132.

22. *Bartels, H., R. Beer, E. Fleischer, G. Rodewald:* Methoden zur Untersuchung des Gasaustausches in der Lung. Klin. Wschr. 33 (1955), 969.

23. *Bartels, H., R. Beer, H. P. Koepchen, J. Wenner, J. Witt:* Messung der alveolo-arteriellen O_2-Druckdifferenz mit verschiedenen Methoden am Menschen bei Ruhe und Arbeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261 (1955), 133—151.

24. *Bartels, H., E. Bücherl, C. W. Hertz, G. Rodewald, M. Schwab:* Lungenfunktionsprüfungen. Springer, Berlin 1959.

416. *Willmon, T. L., A. R. Behnke :* Residual lung volume determination by methods of helium substitution and volume expansion. Amer. J. Physiol. 153 (1948) ,138.

417. *Wilson, R. H., R. V. Ebert, C. W. Borden, R. T. Pearson, R. S. Johnson, A. Falk, M. E. Dempsey :* The determination of blood flow through nonventilated portions of the normal and diseased lung. Amer. Rev. Tuberc. 68 (1953), 177.

418. *Woitowitz, J. H., H. Valentin :* Bemerkungen zur Ganzkörperplethysmographie. Persönliche Mitteilungen. Erlangen 1966/67.

419. *Wolfe, W. A., L. D. Carlson* : Studies of pulmonary capacity and mixing with nitrogen meter. J. clin. Invest. 29 (1950), 1568.

420. *Wood, E. H.* : Normal oxygen saturation of arterial blood during inhalation of air and oxygen. J. appl. Physiol. 1 (1949), 567—574.

421. *Wood, E. H.* : Oximetry. În : Medical physics, Bd. II, hsg. von Glasser, O. ; Year Book Publ., Chicago 1950.

422. *Worth, G., E. Schiller :* Die Pneumokoniosen. Staufen-Verlag, Köln 1954.

423. *Wright, B. M., C. B. McKerrow :* Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity. Brit. med. J. 1959/I, 1041—1047.

424. *Wright, G. W., E. Michelson :* Bronchospirometry. În : Methods in medical research. vol. II, sub red. Comroe jr., J. H. : Year Book Publ., Chicago 1950.

425. *Wyss, F. :* Untersuchungen mit einem neuen Pneumometer, Helv. med. Acta 17 (1950), 516.

426. *Wyss, F., W. Hadorn :* Die Pneumometrie. Progr. Allergy 3 (1952), 290—333.

427. *Zaeper, G. :* Über die Bedeutung und Verwertung arbeitsphysiologischer Erkenntnisse in der Klinik der Lungen- und Kreislaufkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. 186 (1940), 1.

428. *Zavod, W. A. :* Bronchospirography. I : Description of catheter and technique of intubation. J. thorac. Surg. 10 (1940), 27.

429. *Zidek, R. :* Klinisch experimentelle Erfahrungen mit der kombinierten Bestimmung von Vitalkapazität und Atemstoss. Med. Welt. 1962, 1409—1415.

430. *Zijlstra, W. G.* : Fundamentals and applications of clinical oximetry. Van Goreum, Arsen/Niederl. 1951.

431. *Zorn, O. :* Die quantitative Lungen- und Kreislauffunktionsprüfung bei Bergarbeitern (unter besonderem Einschluss der Silikose). Beitr. Klin. Tuberk. 94 (1940), 544.

432. *Zorn, O. :* Funktionsprüfungen von Atmung und Kreislauf mittels Spiroergometrie nach *Baeur-Knipping*. Beitr. Silikose-Forsch. 7 (1950), 21.

433. *Zuidema, P., M. Scherrer :* Beitrag zur funktionellen Diagnostik des chronisch substantiellen Lungenemphysems. Schweiz. Z. Tuberk. 12 (1955), 215.

Rinichiul

de H. GÖTZE, Hamburg

Observaţii preliminare

Orice procedeu destinat explorării funcţiei renale, indiferent de simplitatea sau complexitatea principiilor pe care se bazează, depinde de patru factori importanţi : perfuzia sanguină, filtraţia glomerulară, reabsorbţia tubulară şi secreţia tubulară. Toţi aceşti factori sînt în raporturi strînse de reciprocitate între ei, lucru care este valabil în special pentru irigaţia sanguină. Totuşi, chiar într-o tulburare a funcţiei unuia dintre ceilalţi factori, de exemplu prin medicamente, se vor observa repercusiuni asupra activităţii fiziologice a rinichilor.

La fiecare explorare funcţională a rinichilor, trebuie să se ţină seama de volumul perfuziei sanguine. Rolul important al acesteia reiese din faptul că reprezintă 20% din minut-volumul cardiac. În general, consumul de oxigen al rinichilor este foarte mare, dar coeficientul de folosire a oxigenului din sîngele circulant este destul de redus. Pentru a-şi asigura o irigaţie sanguină suficientă în orice condiţii, rinichiul are posibilitatea — existentă numai în puţine organe, ca de exemplu în creier şi în cord — de a-şi regla singur cantitatea de sînge necesară.

Datorită activităţii speciale de a elimina prin urină în exterior substanţe extrase din sînge, există posibilitatea de a se măsura perfuzia sanguină a rinichiului după principiul lui *Fick*. Utilitatea practică a acestei determinări a fost demonstrată în numeroase cercetări de *Smith* (30, 31) şi elevii săi. Cu această ocazie s-a creat şi premisa posibilităţii cercetării celorlalte funcţiuni dependente de perfuzia sanguină. Deşi s-au obţinut progrese importante în această direcţie, există şi astăzi încă greutăţi în determinarea exactă a influenţei perfuziei sanguine asupra anumitor părţi componente ale nefronului, care execută funcţii speciale, parţial independente unele de altele. Se ştie, astfel, că perfuzia sanguină diferă mult în anumite zone ale nefronului, de exemplu în zona corticală şi în cea medulară (16). Simpla măsurare a perfuziei sanguine totale nu permite o diferenţiere mai amănunţită.

În multe boli renale, perfuzia sanguină este tulburată, respectiv, de cele mai multe ori este diminuată. Pe de altă parte, o serie întreagă de boli, care iniţial nu au nici o legătură cu rinichii, pot acţiona asupra acestora prin modificări ale vaselor mari sau mici. Invers, perfuzia redusă a rinichilor poate influenţa presiunea sanguină şi deci întregul sistem vascular al circulaţiei generale.

Principalele sarcini ale rinichilor : concentrația apei și electroliților, păstrarea echilibrului acido-bazic și eliminarea din sînge a substanțelor ureice sînt tulburate în raport direct cu gravitatea bolii în cauză, indiferent dacă este vorba de îmbolnăviri renale primare sau secundare. Activitatea renală este în mare măsură independentă de influențe externe, datorită posibilității de autoreglare a perfuziei sanguine. Influențele nervoase și endocrine nu joacă un rol important ; hotărîtoare este compoziția plasmei sanguine. Numai prăbușiri extreme ale presiunii sanguine și un volum sanguin redus pot duce la o prăbușire a funcției renale și la instalarea sindromului de insuficiență renală acută.

Deoarece metodele obișnuite de explorare renală pot fi aplicate, numai dacă există o secreție urinară în cantitate suficientă, ele nu mai pot fi folosite în cazurile de absență aparent totală a acestei funcțiuni. Desigur că nici în aceste cazuri perfuzia renală nu este total întreruptă, fapt care poate fi pus în evidență prin unele metode speciale, de execuție foarte laborioasă și deci inaplicabile în activitatea clinică de rutină

Rezultate utile pot fi obținute prin metode care folosesc diluții de coloranți sau difuziunea gazelor. Pentru metodele prin diluții de coloranți, *Reubi* și colab. (25) folosesc cardiogreen ; pentru metodele care se bazează pe difuziunea gazelor, s-a recurs la stickoxid sau la cripton radioactiv (22). Folosirea pe scară largă a acestor metode este îngreuiată de necesitatea cateterizării venelor renale, și anume numai vena renală dreaptă, singura în care aflueaza sînge în exclusivitate renal. Chiar în cazul cînd au fost executate foarte corect, rezultatele acestor metode diferă mult de la o determinare la alta, astfel încît se poate spune că problema perfuziei renale, în cazurile de insuficiență renală acută cu anurie, este practic încă nerezolvată. Utilizarea metodelor care folosesc difuziunea gazelor sau diluțiile de coloranți, au arătat că funcția excretorie a rinichilor diminuă, chiar într-o reducere acută, relativ puțin importantă a perfuziei renale. Dimpotrivă, o reducere cronică a perfuziei renale, chiar de dimensiuni mai importante, nu va fi urmată de diminuarea secreției de urină, chiar dacă se schimbă compoziția urinii.

Funcțiile renale care depind de perfuzia sanguină, pot fi determinate printr-o serie de metode de explorare. O parte din aceste metode se referă la modul în care este prelucrată de către rinichi o anumită substanță. Altele verifică activitatea anumitor porțiuni ale nefronilor. În cazul dezvoltării normale a organului, există aproximativ 2 milioane de astfel de mici unități funcționale în ambii rinichi. După cum a demonstrat pentru prima oară *Bowman*, glomerulii, adevărate ghemuri capilare, servesc la filtrare. În cursul acestei operații, ia naștere un ultrafiltrat al plasmei, aproape complet lipsit de proteine, care trece în aparatul tubular ; în timpul pasajului prin diferite segmente tubulare se petrec o serie de procese de reabsorbție și de secreție pentru diferite substanțe. Cu ajutorul tehnicii de *stop-flow* și al micropuncțiilor, toate aceste funcții parțiale au putut fi izolate în oarecare măsură.

Concepția, bine stabilită astăzi, că în fiecare zi se formează aproximativ 150 de litri de urină primară, a fost expusă încă de *Bowman* în teoria sa asupra filtrării, dar nu a fost demonstrată decît recent de *Smith* în studiile sale asupra clearance-ului renal. *Ludwig* și *Haidenhain* au completat imaginea, valabilă încă şi astăzi, a funcţiilor renale, prin ipotezele emise cu privire la secreţie şi reabsorbţie. Desigur că, date fiind mijloacele primitive avute la dispoziţie, ei nu au putut stabili cu precizie nici valorile exacte, nici comportamentul acestor funcţii în condiţii diferite. Secreţia tubulară a fost astfel demonstrată pentru prima dată cu roş-fenol (18). De-abia în ultimii ani, s-au îmbogăţit cunoştinţele asupra proceselor legate de reabsorbţie şi secreţie. Teoria principiului curentului retrograd în reabsorbţia apei şi a sărurilor a dus la progrese mari în această direcţie.

Explorarea funcţiilor renale, în sens restrîns, priveşte mai ales problemele de perfuzie sanguină, de filtrare, de secreţie şi de reabsorbţie, principalele activităţi ale rinichiului. Pentru aplicarea clinică nemijlocită este totuşi mai simplu şi mai folositor să se cunoască rezultatul explorării funcţiilor renale în ansamblul lor. Pentru aceasta este important să se determine capacitatea de activitate a rinichiului din punctul de vedere al diluţiei, respectiv concentraţiei urinii, adică al proceselor de retenţie hidrică şi eliminare a substanţelor active osmotic.

În ceea ce priveşte substanţele solvite, este vorba mai ales despre săruri ale lichidelor corpului precum şi despre produşi de dezintegrare proveniţi din metabolismul proteic, în primul rînd ureea şi creatinina. O altă funcţie importantă a rinichiului este eliminarea acizilor şi bazelor în exces.

Eliminarea ionilor de hidrogen în urină se determină numai rareori. Este mult mai simplă şi mai importantă pentru scopuri practice determinarea constantelor echilibrului acido-bazic din sînge, ţinîndu-se seama că în acest fel se pot depista mai precoce raporturile acestuia cu tulburările respiraţiei şi metabolismului. Modificările pH-ului urinar nu dau decît puţine informaţii asupra tulburărilor echilibrului acido-bazic din organism, ele nefiind în raporturi strînse cu modificările acestui echilibru. Dimpotrivă, devierile pH-ului sanguin, ale bicarbonatului standard şi ale tensiunii bioxidului de carbon din sînge, permit recunoaşterea aproape precisă a gradului de supraîncărcare sau suprasolicitare a mecanismelor de compensaţie renală. Posibilitatea păstrării echilibrului acido-bazic depinde în mare măsură de funcţiile renale.

Eliminarea substanţelor solvite

Eliminarea substanţelor solvite poate fi cercetată în modul cel mai simplu prin măsurarea greutăţii specifice, cu ajutorul unui areometru gradat. Pentru o măsurare exactă, trebuie luate unele precauţii.

Pentru uniformizarea condiţiilor de lucru, vor fi îndepărtate mai întîi proteinele şi hidrocarbonatele, iar apoi urina va fi adusă la temperatura de 15°. Pentru fiecare 3° peste 15° se va adăuga la greutatea specifică găsită 0,001 ; aceeaşi greutate trebuie scăzută şi pentru diferenţele corespunzătoare de temperatură în minus. O albuminurie de 1 g/litru, simplu şi suficient de precis de calculat cu ajutorul probei *Esbach*, ridică greutatea specifică cu 0,0003. În caz contrar, proteinele trebuie îndepărtate din urină. O glicozurie cu valori crescînde nu va avea ca rezultat o creștere paralelă și direct corespunzătoare a greutății specifice. În cazul unei glicozurii de 2%, trebuie să se scadă 0,005, iar la o glicozurie de 4% se scade 0,013.

În orice caz, trebuie să se țină seama că eliminarea unor medicamente, în special a substanțelor de contrast utilizate în radiologie — ca de exemplu în colangiografii sau pielografii —, poate ridica mult greutatea specifică a urinii.

O singură determinare, izolată, a greutății specifice, nu poate da prea multe relații asupra adevăratei capacități de concentrare a rinichiului, deoarece variațiile spontane sînt prea importante. Dacă însă greutatea specifică rămîne constant între 1 010—1 014, se poate vorbi despre o izostenurie. Aceasta este de cele mai multe ori consecința unei boli renale cronice, în care mulți nefroni sînt eliminați, iar restul lucrează în condițiile unei diureze osmotice încărcate. Numărul nefronilor inițial activi poate fi redus la 20% sau chiar mai mult. Conținutul urinii în electroliți și uree nu se mai adaptează în cursul diferitelor probe de încărcare. Proba de diluție și concentrare cu tehnica standardizată de *Volhard*, dă rezultate mai bune decît simpla determinare a greutății specifice.

Proba de diluție și concentrație Volhard

Proba de încărcare lichidiană cu 1 500 ml de ceai nu verifică, la pacientul examinat, numai capacitatea de eliminare a apei a rinichilor, ci și situația bilanțului apei. Rezultatul probei depinde deci în mare măsură de felul în care este repartizată apa corporală în diferitele spații.

O creștere a lichidului extracelular, de exemplu în edeme, ca și un deficit hidric important, care nu poate fi reechilibrat prin cantitatea ingerată de 1 500 ml, pot duce la interpretări greșite. Eliminarea mai poate fi încetinită și prin modificări ale componentelor aparatului circulator, de exemplu printr-o insuficiență cardiacă latentă. Aceste situații au determinat pe unii cercetători, spre exemplu pe *Sarre*, să renunțe la proba de încărcare cu apă și să recomande exclusiv proba de concentrare.

După experiența clinică, ar trebui ca o tulburare izolată a probei de diluție să se petreacă numai în mod cu totul excepțional. Evitarea probei de încărcare se mai justifică și prin faptul că bolnavii cu insuficiență renală de eliminare suportă greu o cantitate de lichid de 1 500 ml, administrată într-un timp foarte scurt. În cazul coexistenței unei retenții hidrice ignorate, se poate provoca chiar și un edem pulmonar. Se recomandă deci, în mod expres, ca proba hidrică și de concentrare să nu fie practicată decît la bolnavi, la care valorile azotului neproteic și ureei nu depășesc 50, respectiv 70 mg%. În condiții favorabile, proba *Volhard* poate fi considerată ca un test funcțional al aparatului tubular distal (3).

În cazurile de diluții maxime, rinichiul poate produce o urină a cărei osmolaritate atinge numai jumătate din aceea a sîngelui. O astfel de stare ar corespunde așa-numitei diureze hidrice. Dacă apa este, dimpotrivă, reținută, rinichiul normal poate concentra urina pînă la

1 200—1 400 miliosmoli/litru, crescînd deci osmolaritatea pînă la o valoare de 4 ori superioară aceleia a sîngelui. Din această observație se poate conchide că determinarea osmolarității urinii în locul greutății specifice este mai exactă, realizindu-se cu această ocazie și o economie de timp. Osmolaritatea urinii se determină cel mai simplu prin scăderea punctului crioscopic. Pentru aceasta este necesar un criometru cu un termometru sensibil și exact divizat. Determinarea osmolarității prin metode crioscopice prezintă și avantajul că în mod practic sînt prinse numai substanțele active osmotic, adică electroliții în totalitatea lor și nu este necesară îndepărtarea prealabilă a altor componente patologice urinare ca albumina, hidrocarbonatele și ureea, care nu sînt decît puțin sau moderat active osmotic. Proba de diluție și concentrare după *Volhard* se efectuează în felul următor :

Condiții preliminare : alimentarea bolnavilor în zilele premergătoare cu o dietă conținînd un număr mediu de calorii, aportul de sare și lichide nu va fi diminuat, nu se vor administra diuretice sau substanțe de contrast utilizate în radiologie. În dimineața în care se face explorarea, pacientul bea pe nemîncate 1 000—1 500 ml ceai slab în decurs de 30—45 de minute. În timpul probei, pacientul stă culcat în pat. În următoarele 4 ore, el va urina din jumătate în jumătate de oră, iar fiecare probă va fi măsurată și i se va determina greutatea specifică. În cazurile normale, toată cantitatea de lichid administrată, sau chiar mai mult, se elimină în primele 4 ore ale probei. Greutatea specifică scade la valori sub 1 004. Proba de concentrare urmează după cea de diluție, fără nici o altă administrare de lichide. Urina se colectează acum la fiecare oră, se măsoară cantitatea și se determină greutatea specifică, eventual după dezalbuminare prealabilă. Cercetarea poate fi considerată încheiată, atunci cînd greutatea specifică se ridică la 1 030 ; în caz contrar, explorarea poate fi continuată pînă în dimineața zilei următoare, dar în principiu nu trebuie să dureze mai mult de 24 de ore și numai în cazuri cu totul excepționale are sens o însetare de mai lungă durată a pacientului. Funcția renală poate fi considerată normală și dacă se atinge o greutate specifică de 1 025—1 030. Dacă concentrațiile maxime nu depășesc 1 018—1 025, se poate vorbi despre o diminuare importantă a funcției renale. Sub aceste valori, există probabil o gravă tulburare a acestei funcții.

Pentru a se evita obținerea unor rezultate false, este absolut necesar ca pacientul să urmărească cu strictețe prescripțiile, să urineze exact la orele indicate și să nu bea apă pe ascuns. Un oarecare control poate fi practicat prin cîntărirea pacientului înainte și după terminarea probei, comparînd diferența de greutate cu lichidul eliminat, la care se adaugă o pierdere prevăzută prin perspirația insensibilă.

Cei care critică metoda menționează că rezultatele probei de diluție și concentrare după *Volhard*, nu corespund de multe ori celor obținute prin alte metode foarte exacte de determinare a filtrării glomerulare și irigației plasmatice totale. Apare deci rațional ca un rezultat patologic obținut prin proba de diluție și concentrare să fie comparat cu alte examene ale funcției renale ; acestea vor fi practicate, în cazuri dubioase, chiar acolo unde s-au obținut rezultate normale la proba de diluție și concentrare. O serie de încercări de a standardiza și simplifica proba prin administrarea de hormon antidiuretic nu au dat rezultatele scontate.

Controlul bilanțului acido-bazic

Echilibrul acido-bazic al spațiilor intra- și extracelulare este reglat în cea mai mare măsură prin activitatea renală. Aparatul tubular al rinichilor poate schimba ioni de sodiu și potasiu contra ioni de hidrogen; ionii de hidrogen sînt apoi cuplați cu amoniac și cu tamponul fosfatic în vederea eliminării lor.

În mod normal, urina excretată are un pH slab acid, între 5,5 și 6,5; rareori acesta poate atinge 8,0, de exemplu în alcaloza metabolică. Dimpotrivă, în acidoză, pH-ul urinii poate să scadă pînă la 4,5.

În modul cel mai simplu, pH-ul urinii se măsoară cu indicatori de hîrtie, dar rezultate mai exacte se pot obține cu un pH-metru, la care se pot citi direct valorile. În acest caz, urina trebuie recoltată sub un strat de parafină și examinată imediat, pentru a nu permite evaporarea acidului carbonic dizolvat. Cunoașterea pH-ului nu dă totuși decît o privire de ansamblu asupra ionilor de hidrogen liberi eliminați; echivalenții acizi cuplați nu pot fi puși în evidență din cauza tamponării. Așa-numita aciditate de titrare cuprinde și ionii de hidrogen legați de tamponul fosfatic; prin aceasta se obțin rezultate mai exacte pentru aprecierea capacității renale de excreție acidă.

Un echilibru acido-bazic modificat poate influența situațiile bine definite ale electroliților din ser. Între bilanțul potasiului și calciului și starea de acidoză sînt raporturi de dependență fixe. O privire exactă a situației electroliților, acizilor și bazelor din ser o dă ionograma introdusă de *Gamble* (9) (fig. 176). Cationii și anionii sînt comparați între ei; dintr-o privire se pot recunoaște modificările concentrațiilor, atît ale fiecărui ion luat în parte, cît și a grupurilor de cationi și anioni. Concomitent se pot vedea modificările echilibrului acido-bazic în situațiile creșterii sau scăderii acizilor și bicarbonaților. Este, de asemenea, important să se aibă în vedere concentrația electroliților din spațiile intracelulare, care poate varia mult. Un control aproximativ al concentrației electroliților intracelulari se poate executa prin determinarea lor în eritrocite.

Pentru a elabora o ionogramă, trebuie cunoscute o serie întreagă de date, printre care: sodiul, potasiul, clorul, bicarbonatul standard, proteinele totale. În cazurile însoțite de pierderi masive de lichide, se poate produce o concentrare a sîngelui, datorită căreia, în unele împrejurări, poate apărea în mod fals o ionogramă normală, cu toată pierderea de electroliți. Determinarea proteinelor totale permite, pînă la un anumit punct, recunoașterea fenomenului de concentrare a sîngelui; în consecință este recomandabil ca o dată cu ionograma să se determine și valoarea hematocritului pentru a putea avea, alături de bilanțul electroliților, și o informație asupra bilanțului hidric. O altă posibilitate ar fi determinarea greutății specifice a serului.

De multe ori, o serie de modificări ale electroliților apar însoțite de tulburări ale bilanțului acido-bazic. Alcaloza se însoțește deseori de valori scăzute ale potasiului seric, ceea ce ar putea avea ca urmare o tulburare a activităţii inimii. În acidoză, există, dimpotrivă, de multe ori o hiperpotasemie, care poate influenţa şi ea activitatea cardiacă. Alte tulburări ale bilanţului acido-bazic pot masca anumite modificări ale

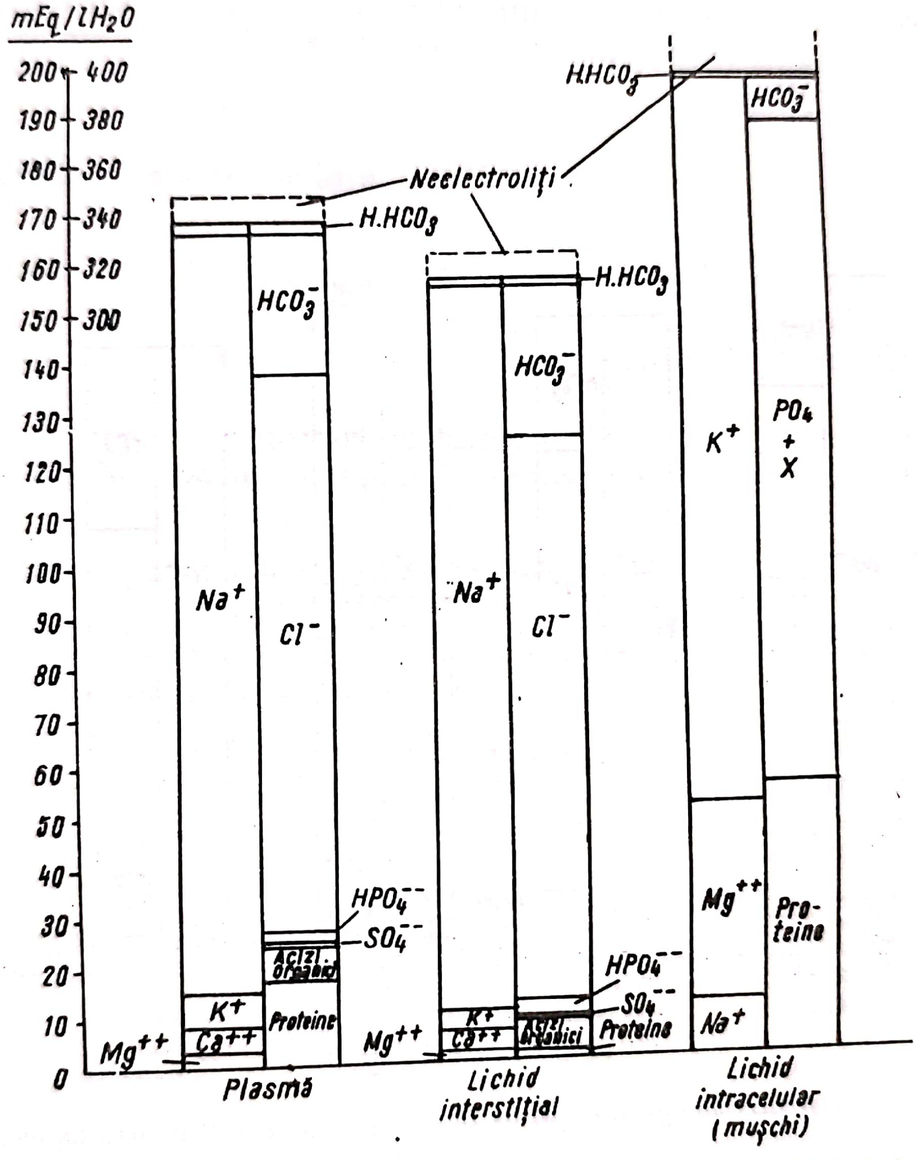


Fig. 176. — Ionograma plasmei, lichidului interstiţial şi lichidului intracelular (după *Gamble*).

electroliţilor. Astfel, de exemplu, o hipocalcemie importantă poate apărea mai puţin netă în cazuri de acidoză, decît atunci cînd există un echilibru acido-bazic normal. Dacă într-un astfel de caz acidoza este corectată numai prin metode alcalinizante, se poate instala un sindrom de tetanie foarte periculos. Nu este totdeauna uşor să se recunoască şi să se trateze de la început tulburările propriu-zise, care stau la baza procesului patologic, ele putînd fi frecvent mascate de mecanisme secundare, de multe ori compensatorii, de care sînt greu de despărțit (fig. 177).

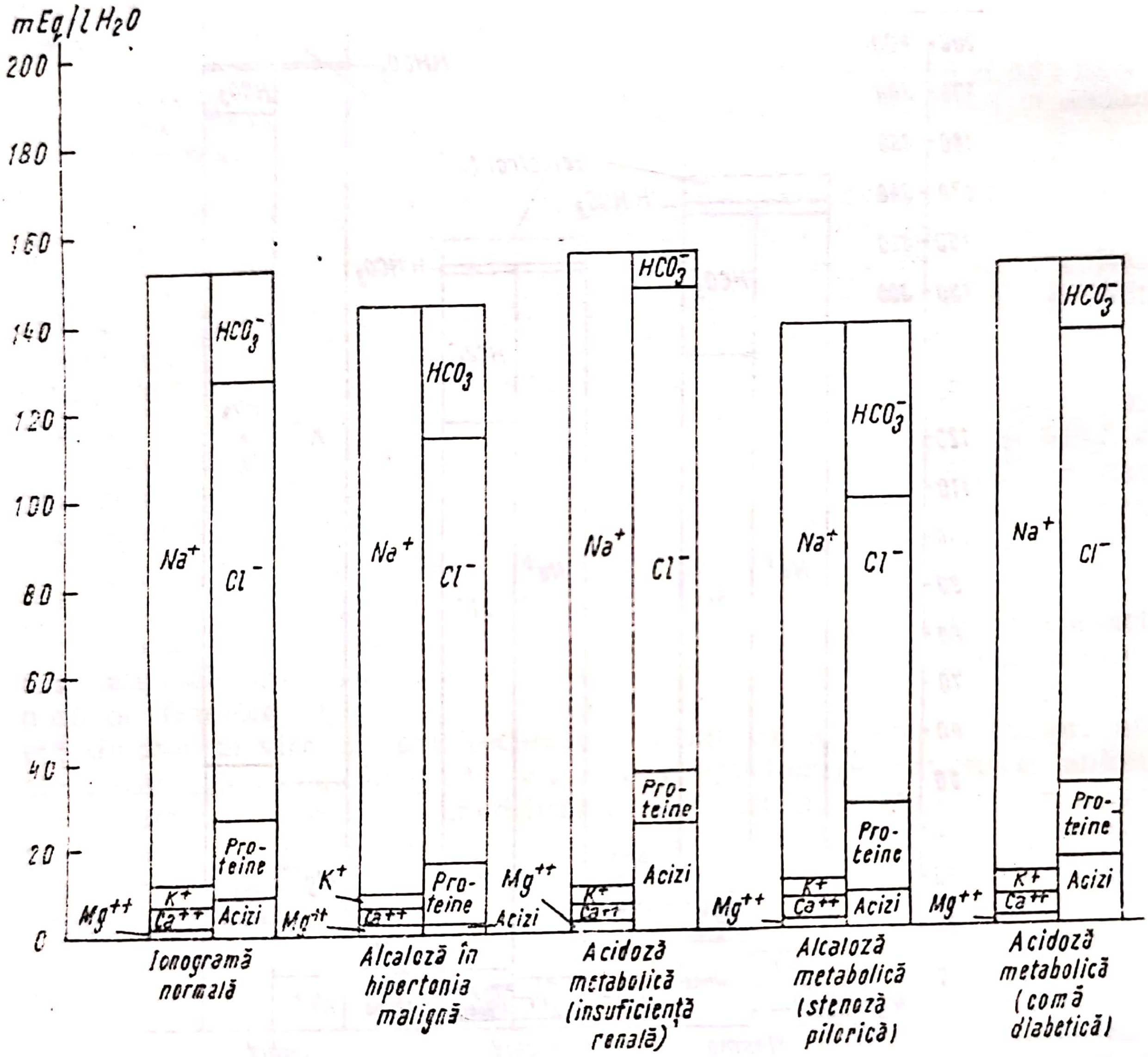


Fig. 177. — Ionograma plasmei în diferite condiții patologice.

O combinație de alcaloză evidentă, hipertonie moderată, hipopotasemie și astenie musculară este tipică pentru stările de hiperaldosteronism. Modificări asemănătoare se întîlnesc și în formele secundare de hiperaldosteronism, de exemplu la bolnavii cu hipertonie malignă sau cu ciroză hepatică și ascită. Insuficiența renală cronică se poate manifesta prin cîteva modificări tipice ale electroliților. Același lucru este valabil și în bolile cu obstrucții însoțite de vărsături, în stenozele la diferite niveluri ale tractului intestinal. Ionograma depinde în aceste cazuri de componența lichidului pierdut. Dintre acestea, se deosebesc cirozele heticecompensate, tulburările metabolice din diabetul de diverse grade, precum și modificările iatrogene, nu prea rare, ale bilanțului hidric și ale electroliților, de exemplu după perfuzii masive cu o compoziție electrolitică unilaterală. Pentru ca astfel de complicații să poată fi recunoscute rapid și controlate, trebuie să se determine în stadiul acut constantele ionogramei și ale bilanțului acido-bazic : pH-ul actual, excesul de baze și bicarbonatul standard.

Eliminarea componentelor celulare

Făcînd abstracție de explorarea capacității de concentrare a rinichilor, respectiv de capacitatea de a elimina o urină cu osmolaritate înaltă și de verificarea bilanțului acido-bazic, o metodă simplă de cercetare, dar în același timp importantă, este controlul celulelor eliminate de rinichi.

Uneori lipsesc manifestări patologice în urină, deși anamneza, simptomatologia și testele funcționale indică cu siguranță o îmbolnăvire renală.

Această situație este întîlnită deseori în pielonefrite, mai ales în formele cronice. Rezultatele bacteriologice nu corespund tabloului clinic și, cu toate că uneori probele recoltate pentru culturi chiar din bazinet rămîn sterile, diagnosticul de pielonefrită nu poate fi eliminat pe această cale. Mai ales în perioadele dintre accese, lipsesc elementele patologice în urină.

Pentru ca și în astfel de situații să se poată diagnostica o pielonefrită, cea mai frecventă boală renală, se va recurge la așa-numitele teste de provocare. Acestea reprezintă o oarecare încărcare, fiind capabile să activeze, pentru scurtă vreme, o infecție lipsită de manifestări. Mai mult decît atît, în metoda preconizată de *Katz* și colab. (14), se injectează intravenos 40 mg de prednison, fapt care poate genera unele manifestări secundare. O provocare cu pirexal poate declanșa o reacție mult mai violentă decît aceea produsă de prednison (17). Pentru valorificarea efectelor metodelor de provocare, trebuie examinat sedimentul urinar atît calitativ, cît și cantitativ. Se va recurge astfel la metodele, care utilizează celula de numărat, de exemplu metoda *Addis* (1), urmînd a se stabili, dacă după o provocare prealabilă, numărul de celule depășește 200 000/oră, cifră considerată ca limita superioară a normalului. Se va ține seama de un factor de incertitudine, deoarece rezultatele normale prezintă o zonă de dispersie individuală importantă. În testul cu prednison, se numără leucocitele din urină la 3 și la 24 de ore după administrarea hormonului și se compară cifrele cu cele obținute înainte de probă. Se consideră semnificativă, o creștere la dublu a numărului de leucocite față de valoarea inițială. În aproape toate cazurile de pielonefrită cronică, numărul leucocitelor crește după această probă ; în cazurile cu urina sterilă, se va practica în timpul testului și o urocultură. Testul de provocare pentru punerea în evidență a unei pielonefrite lipsită de simptomatologie clinică este relativ laborios, dar reprezintă probabil singura cale, oarecum sigură, pentru descoperirea unei pielonefrite latente. Testul poate fi pozitiv, chiar în cazuri în care funcțiile renale sînt normale și cînd pielografia nu arată nici o modificare a bazinetului și a caliciilor.

Determinarea filtratului glomerular

Metodele de clearance sînt adevăratele metode de explorare ale funcțiilor renale ; ele pot fi împărțite în metode care cercetează funcțiile glomerulare și tubulare. Pentru interesul clinic, este important să se poate determina cît mai exact filtrarea glomerulară. În marea majoritate a cazurilor, excepție făcînd numai unele sindroame tubulare rare, o insuficiență renală este echivalentă cu diminuarea funcției glomerulare. Pentru acest motiv, determinarea filtrării glomerulare deține primul loc printre metodele speciale de explorare. Aceasta se realizează în mod simplu și cu destul de multă exactitate prin clearance-ul creatininei.

Clearance-ul creatininei

Noțiunea de clearance a fost introdusă de *Møller* și *van Slyke*. Prin *clearance* (Cl) se înțelege acel volum de plasmă din care s-a îndepărtat complet o anumită substanță în decurs de un minut. Pentru calculare se folosește o formulă în care clearance-ul unei substanțe X este exprimat prin produsul dintre volumul de urină și concentrația urinii, împărțit la concentrația plasmatică. Este foarte important ca concentrația plasmatică a substanței X să rămînă cît mai constantă. S-a dovedit că așa-numitul clearance endogen al creatininei, fără aport exogen de creatinină, permite cel mai bine determinarea filtratului glomerular la persoane normale. Făcînd abstracție de unele cazuri în situații extreme de foame sau în care s-a consumat o alimentație neobișnuit de bogată în proteine, concentrația creatininei în plasmă nu arată decît variații foarte mici ; la vîrstele medii creatininemia prezintă valori semnificativ deosebite la bărbații și femeile sănătoase, valori care se apropie din nou la persoanele în vîrstă. Alături de constanța tabloului sanguin, este foarte important ca în cercetarea clearance-ului să se colecteze întreaga cantitate de urină dintr-un anumit interval de timp. Ambele deziderate pot fi îndeplinite în mod aproape perfect în $\mathrm{Cl}_{\text{creatinină}}$.

În cazurile cu o concentrație serică constantă, nemodificată de influențe exterioare, urina poate fi recoltată în perioade de 4 ore în medie, fapt care reduce posibilitatea apariției unor erori prin golirea insuficientă a vezicii urinare. În cazul perioadelor de 4 sau 24 de ore, este suficient ca determinarea creatininemiei să se facă o singură dată. La fel, este necesară o singură determinare a creatininei urinare. În cazurile patologice, dimpotrivă, zona de dispersie poate fi atît de importantă, încît $Cl_{creatinina}$ nu mai oferă o indicație sigură asupra rezervei funcționale.

Cele arătate mai sus au valabilitate, într-o oarecare măsură și pentru celelalte metode de determinare a filtratului glomerular. Cu toate acestea, $Cl_{inulină}$ este mai demn de încredere decît $Cl_{creatinină}$ cu condiția ca filtrarea glomerulară să nu fi scăzut sub 10—20% din valoarea normală. Acest fapt a fost demonstrat de *Reubi* (24), prin compararea $Cl_{creatinină}$ cu acela al tiosulfatului, acesta din urmă corespunzînd practic cu $Cl_{inulină}$.

S-a subliniat întotdeauna că și determinarea creatininei poate constitui un punct de sprijin orientativ pentru funcția renală respectivă (26). În clinică, se folosește în mod obișnuit dozarea ureei, a azotului neproteic sau a creatininei pentru punerea în evidență a unei acumulări patologice de substanțe ureogene în sînge. După cum au arătat analizele

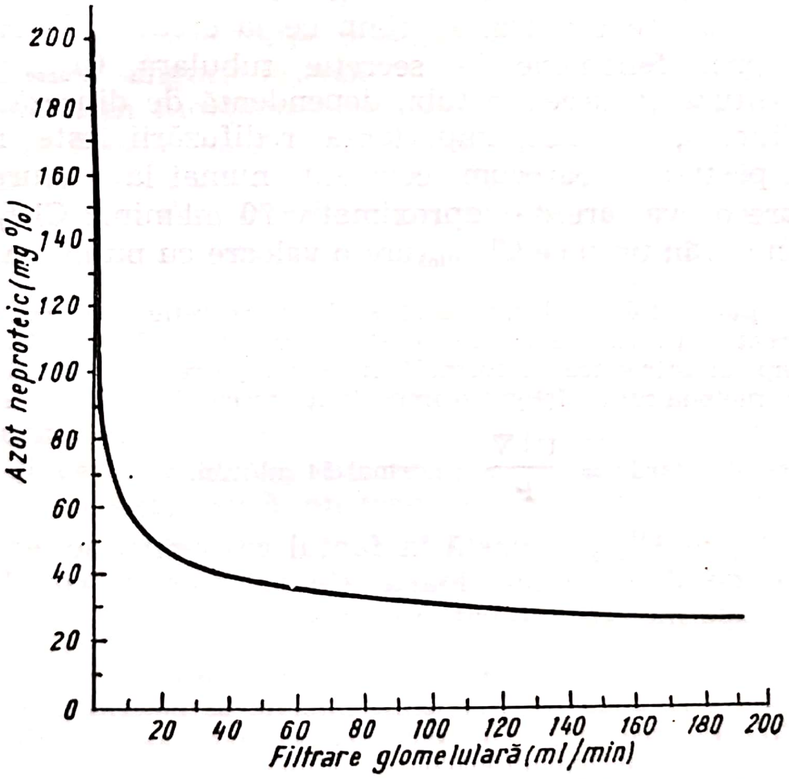


Fig. 178. — Relațiile între filtrarea glomerulară ($Cl_{inulină}$) *și azotul neproteic sanguin.*
Creșterea azotului neproteic numai la o filtrare glomerulară mult redusă (după *Brod*).

comparative cu filtratul glomerular respectiv, dozarea azotului neproteic, deși foarte exactă din punct de vedere metodologic, este cel mai puțin sensibilă, arătînd valori patologice abia în momentul cînd filtratul glomerular s-a redus la aproximativ 20% din valoarea inițială (fig. 178). Situația este asemănătoare și pentru ureea serică, deși aceasta începe să prezinte valori crescute înaintea azotului neproteic, pe măsură ce scade filtratul glomerular. Creșterea creatininei serice apare cel mai curînd, permițînd un diagnostic relativ precoce al insuficienței renale.

Așa cum au dovedit *Schirmeister* și colab. (27), pe o serie mare, valorile normale sînt: la bărbat 0,93 mg% (0,66—1,10) și la femeie o medie de 0,77 (0,60—1,00). O creștere a creatininei serice peste 1,15 mg% reprezintă, în unele cazuri, o diminuare a funcției renale. La femeie, o astfel de diminuare poate fi bănuită la o creștere peste 0,98 mg% a creatininei serice. Aceasta poate da deci o indicație destul de precoce asupra unei eventuale tulburări a filtrării glomerulare.

Clearance-ul ureei

Møller, *van Slyke* și colab. (20) au folosit la început ureea pentru calcularea valorilor clearance-ului. Această metodă este puțin folosită astăzi, deoarece nu reușește să determine importanța filtratului glomerular decît în anumite condiții. În timp ce la creatinină rezultatele pot fi modificate prin fenomene de secreție tubulară, $\mathrm{Cl}_{\mathrm{uree}}$ poate fi tulburat prin redifuzarea ureei în tubi, dependentă de diureză. Cu cît este mai mare diureza, cu atît importanța redifuzării este mai redusă. $\mathrm{Cl}_{\mathrm{uree}}$ care se păstrează oarecum constant numai la o diureză de peste 2 ml/min., are o valoare de aproximativ 70 ml/min.; $\mathrm{Cl}_{\mathrm{creatinină}}$ atinge 125—150 ml/min., în timp ce $\mathrm{Cl}_{\mathrm{inulină}}$ are o valoare cu puțin mai redusă.

Pentru a putea folosi clearance-ul și la o secreție mai redusă de urină, *van Slyke* a creat noțiunea de clearance standard. În locul cantității de urină pe unitatea de timp, el introduce în formulă rădăcina pătrată a volumului de urină; cu toate acestea metoda nu a cîștigat o importanță practică largă.

$$\text{„Clearance standard"} = \frac{U\sqrt{V}}{P}\ ;\ \text{normal } 54 \text{ ml/min.}$$

Un avantaj al Cl_{uree} constă în faptul că pentru această substanță există metode de determinare foarte sigure. Cercetarea clearance-ului se desfășoară după metoda indicată mai jos:

După administrarea prealabilă a unei cantități suficiente de lichid, se recoltează urina produsă în două ore; în acest interval se determină o dată și ureea serică. Concentrațiile ureei în ser și urină, ca și cantitatea de urină, se introduc în binecunoscuta formulă a clearance-ului.

Clearance-ul inulinei

Creatinina și ureea nu sînt substanțe ideale pentru măsurarea filtrării glomerulare datorită dificultăților de metodă amintite, respectiv comportamentului variabil la trecerea prin tubi. Din această cauză, s-au căutat în permanență, prin cercetări de fiziologie clinică, noi substanțe care să îndeplinească cel mai bine condiția unei filtrări exclusive, chiar în cazul cînd există variații în concentrațiile serice și în eliminările urinare. După cercetări laborioase, echipa de lucru condusă de *Smith* (30) a descoperit că o serie de zaharuri străine organismului uman se apropie mult de acest deziderat. Printre aceste zaharuri sînt și următoarele : manoza, sucroza, sorboza și inulina (izomer al fructozei). Inulina s-a dovedit substanța ideală, deoarece se pare că nu este reabsorbită și nici nu este excretată. Pe de altă parte, nu s-a putut demonstra pînă acum, o degradare fermentativă a inulinei.

Inulina este foarte bine tolerată ; concentrația ei în lichidul de perfuzie poate fi crescută de mai multe ori peste valorile ei obișnuite, fără să apară nici cea mai mică tulburare. Inulina nu are nici o activitate farmacologică, în special nu prezintă nici o activitate diuretică.

Pentru a se determina $Cl_{\text{inulină}}$ este necesară instalarea unei perfuzii de durată ; acest lucru reprezintă un dezavantaj al acestei metode ; cu toate acestea nu se pot obține rezultate sigure decît în cazul cînd se realizează o concentrație plasmatică constantă de inulină. Metodele care folosesc o singură injecție nu pot da decît indicații aproximative asupra capacității funcționale renale, deoarece nu pot realiza diferențieri mai fine, în special cînd există o reducere incipientă a filtrării glomerulare, iar rezultatele obținute nu pot fi atît de bine reproduse ca în cazul cînd inulina este introdusă printr-o perfuzie de durată. Din această cauză metoda de a introduce inulina într-o singură injecție nu reprezintă nici un fel de avantaj față de celelalte metode simple, cum ar fi clearance-ul creatininei sau al ureei. Cel mai important inconvenient al $Cl_{\text{inulină}}$ este necesitatea menținerii unei sonde în vezica urinară în tot timpul determinării. Numai puține persoane, antrenate corespunzător, pot urina spontan la sfîrșitul perioadelor de clearance. În general, pacienții și cei neantrenați nu reușesc să golească în întregime vezica urinară. Din această cauză, nu trebuie să se renunțe la menținerea sondei urinare, cu atît mai mult cu cît pericolul unei infecții vezicale este aproape exclus, după oarecare exercițiu și în cazul aplicării măsurilor de asepsie corespunzătoare.

Filtrarea glomerulară poate fi determinată precis, prin determinarea concentrației plasmatice și eliminării urinare a unei substanțe perfect filtrabile. Această substanță nu trebuie să fie reabsorbită, nu trebuie să participe la metabolism și nici nu trebuie să fie excretată de către tubii renali. După *Smith*, inulina îndeplinește cel mai bine toate aceste condiții.

Baumann și colab. (2), au adus de curînd o nouă dovadă convingătoare că inulina nu este reabsorbită. Ei au introdus o soluție, care conține inulină radioactivă, în cîte un tub proximal și au constatat că în circulația generală nu pătrund decît cel mult urme din această substanță.

Pentru punerea în evidență a inulinei există numeroase metode și, respectiv numeroase modificări ale acestora. În principiu, există două metode de cercetare diferite. În metoda mai veche, se folosește difenilamina şi este necesară o îndepărtare a altor zaharuri prin fermentare, ceea ce duce la pierdere de timp şi la rezultate eronate. Cea de a doua metodă a fost preconizată de *Rolf* şi colab., care au întrebuinţat pentru prima oară rezorcina. Modificarea folosită de noi a fost comunicată de *Schreiner* (28).

Inulina este scindată prin hidroliză în fructoză ; în această operaţie, au o mare importanţă concentraţia acidului clorhidric folosit, durata şi temperatura încălzirii. Concentraţia acidului clorhidric în amestecul final trebuie să fie de 15—18%, ceea ce asigură o dezvoltare maximă a culorii, în cazul cînd temperatura băii de apă a fost optimă (la 80°), iar încălzirea a durat 25 de minute. În acest caz, apare o culoare roşie, a cărei intensitate creşte pînă la concentraţia de 2 mg%, conform legii *Baer-Lambert.* La concentraţii mai mari, creşterea intensităţii este mai redusă. Se recomandă ca la fiecare serie de determinări să se adauge trei probe standard cu concentraţiile de 1 mg%, 2 mg% şi 3 mg%. Intensitatea coloraţiei se citeşte la o lungime de undă de 490 mµ. Citirea se face comparativ cu martor în alb, în care apa distilată parcurge toate etapele determinării. Deşi intensitatea coloraţiei rămîne stabilă 1 1/2 ore, este preferabil ca citirea să se facă imediat. Ţinînd seama că după mese intensitatea coloraţiei creşte la proba martor, în special la diabetici, *Schreiner* recomandă păstrarea unei concentraţii înalte de inulină în sînge, pentru a minimaliza acest efect. În aceste condiţii, după experienţa noastră, nici concentraţii ridicate ale glicemiei nu pot provoca modificări importante.

Tiosulfatul de sodiu îndeplineşte aproape aceleaşi condiţii pentru măsurarea exactă a filtratului glomerular. El este însă mai puţin folosit deoarece la concentraţii sanguine mici, clearance-ul tiosulfatului (Cl_T trebuie să depăşească ritmul de filtrare glomerulară şi în acest fel nu este exclusă o secreţie a acestei substanţe. La concentraţii mari pot apărea uneori fenomene secundare ; din această cauză este necesară multă atenţie pentru ca concentraţia substanţei să fie menţinută puţin sub limita de tolerabilitate.

Metode de clearance pentru determinarea fluxului plasmatic renal total

Fluxul plasmatic renal total poate fi determinat şi pentru scopuri clinice cu ajutorul clearance-ului acidului paraaminohipuric (Cl_{PAH}) care prezintă unele avantaje faţă de diodrastul folosit mult în trecut. PAH este neutru în organism, nu participă la procesele metabolice şi este eliminat nemodificat prin urină. Numai în cazul concentraţiilor foarte mari, necesare la determinarea reabsorbţiei tubulare maxime, pot apărea fenomene secundare, ca cefalee şi ameţeli. La concentraţii sanguine mai joase, adică la aproximativ 1—2 mg%, $^1/_5$ din PAH este filtrat prin glomeruli, iar restul de $^4/_5$ este eliminat în tubi. Raportul se poate schimba în cazul ridicării concentraţiei sanguine, deoarece numai partea filtrată poate creşte în mod corespunzător, în timp ce partea eliminată prin tubi nu poate creşte decît cel mult pînă la o anumită valoare maximă. La o mărire și mai importantă a concentrației plasmatice, nu mai crește decît partea filtrată. Se ajunge astfel la o scădere a Cl_{PAH}, fenomen definit prin termenul de autodepresiune. Pentru a elimina această sursă de eroare, este absolut necesar ca în cercetarea exactă a Cl_{PAH} să se mențină numai concentrații sanguine joase, de aproximativ 1—2 mg%. Această deosebire a rezultatelor care pot fi obținute, trebuie neapărat subliniată, pentru a se menține constant concentrația sanguină a substanței. În timp ce concentrația inulinei în plasmă trebuie să fie relativ înaltă, concentrația PAH-ului nu trebuie să depășească o anumită limită.

Metoda de determinare după Smith și colab. (31)

Pentru diluții se vor folosi, pe cît posibil, 2 ml sau mai mult de plasmă și de urină. *Smith* insistă asupra faptului de a se utiliza pipete foarte exacte. Separarea proteinelor se face printr-o precipitare cu sulfat de cadmiu-sodă caustică : într-un flacon Erlenmeyer de 125 ml se introduc : un volum de plasmă, 10 volume de apă și 3 volume de reactiv cu sulfat de cadmiu. La sfîrșit se adaugă un volum de sodă caustică simplă, normală, apoi se amestecă bine totul. După 10 minute se centrifughează, iar supernatantul se filtrează. La 10 ml de filtrat plasmatic sau de urină diluată se adaugă 2 ml dintr-o soluție N 1,2 de acid clorhidric și 1 ml dintr-o soluție 0,1% de nitrit de sodiu. Soluțiile se amestecă bine și după 3, sau cel mult după 5 minute, se adaugă 1 ml dintr-o soluție 0,5% de sulfamat de amoniu. Se agită puternic din nou între 3—5 minute și, în sfîrșit, se mai adaugă 1 ml dintr-o soluție 0,1% de n-1-naftiletilendiamindihidroclorid. Un martor în alb, cu 10 ml de apă, trecută prin aceleași operații ca proba de sînge sau urină, va fi folosită ca valoare zero. După 10 minute soluțiile sînt examinate la fotometru la o lungime de undă de 546 mμ. Soluția de nitrit de sodiu trebuie să fie proaspăt preparată la fiecare 3 zile, iar soluția de sulfamat de amoniu la fiecare 14 zile, în timp ce reactivul naftiletilendiaminic poate fi păstrat mai multă vreme la întuneric și la rece.

Tehnica de efectuare a clearance-ului

Pentru efectuarea unei determinări corecte de clearance trebuie îndeplinite următoarele condiții :

1. Eliminarea unei cantități suficiente de urină. Rezultatele sînt nesigure, dacă secreția urinară este sub 1 ml/min. ; acest inconvenient poate fi înlăturat prin spălarea vezicii cu 50 ml soluție fiziologică de NaCl la sfîrșitul fiecărei perioade de clearance.

2. La începutul cercetării, lichidul extracelular trebuie să fie alimentat, pe cît posibil, în mod uniform cu substanța la care se determină clearance-ul. În consecință, perioadele de colectare vor fi de cel puțin 30 de minute, preferabil de 45 de minute.

3. Substanța folosită pentru determinarea clearance-ului trebuie administrată într-un ritm constant, astfel încît concentrația ei sanguină să rămînă uniformă, deziderat greu de realizat atunci cînd secreția urinară este inegală. Totuși, și în aceste cazuri, se recomandă ca viteza de administrare a perfuziei să fie uniformă, fapt care reușește cel mai bine cu ajutorul unei pompe speciale pentru perfuzii.

4. Concentrația substanței folosite trebuie reglată în așa fel încît concentrația sanguină a ei să se situeze la un nivel util, de exemplu o concentrație relativ redusă în cazul PAH-ului sau una relativ ridicată în cazul inulinei.

Reubi (24) recomandă următoarea metodă :

Îmbogățirea spațiului extracelular cu substanța test se realizează prin 40 ml dintr-o soluție 10% inulină și 3 ml dintr-o soluție 20% de PAH. Ambele soluții vor fi aduse, prin adaos de soluție fiziologică de NaCl, la un volum de 100 ml și vor fi introduse rapid, prin perfuzie, în 5—8 minute. O a doua soluție, cuprinzînd 25 ml soluție 10% de inulină și 5 ml soluție 20% de PAH, completată pînă la 200 ml cu soluție fiziologică de NaCl, are rolul de a păstra concentrația sanguină care a fost obținută. Această soluție este administrată cu o viteză de 4 ml/min. La pacienții a căror suprafață corporală depășește sau este sub 1,73 m^2, se va acomoda corespunzător dozarea substanțelor clearance, deși practic este mai important ca substanțele să fie dozate în raport cu gradul bănuit de reducere a funcției renale. Aceasta este în special importantă pentru stabilirea cantității de PAH (după cum s-a arătat mai sus).

Noi folosim între 2 și 5 ml soluție de PAH 20% și 20—40 ml soluție de inulină 10%. Pentru păstrarea concentrației sanguine noi utilizăm 3—5 ml, dintr-o soluție 20% de PAH și 20—40 ml, dintr-o soluție 10% de inulină, pentru un volum de 400 ml soluție fiziologică de NaCl.

Este deosebit de important ca vezica urinară să se golească complet. Sondajul vezicii urinare, care este inevitabil, se va efectua cu cea mai mare grijă. După 30—45 de minute, cînd s-a stabilit un echilibru în lichidele intra- și extracelular între concentrațiile substanțelor folosite pentru determinarea clearance-ului, se extrage urina prin sondaj vezical și prima perioadă clearance poate începe. Fiecare perioadă trebuie să aibă o durată de 10—20 de minute ; după posibilități se examinează cel puțin 3 perioade. La jumătatea timpului fiecărei perioade clearance, se recoltează sînge. Ținîndu-se însă seama de o oarecare întîrziere pînă cînd o anumită concentrație plasmatică acționează asupra rinichiului și pînă cînd urina corespunzătoare concentrației respective ajunge în vezica urinară, se recomandă ca proba de sînge să fie recoltată cu 2 minute înainte de jumătatea fiecărei perioade. Scurt timp înainte de terminarea perioadei clearance, vezica urinară este golită prin sondaj vezical, spălată cu 2×25 ml soluție fiziologică de NaCl și insuflată din nou cu aer.

Valorile normale ale determinărilor de clearance

Valorile normale ale determinărilor de clearance sînt redate în tabelul LXXIX. Sînt mult citate valorile date pentru $Cl_{inulină}$ de *Goldring* și *Chasis* (10), și anume : 131 ml/min. (cu o abatere standard de ±21,5), pentru bărbați, și 117 ml/min. (cu o abatere standard de ± 15,6), pentru femei. În practică, se consideră normale valorile de 125±25 ml/min. În condiții identice de lucru, clearance-ul tiosulfatului arată aproximativ aceleași valori. La persoane normale din aceleași grupe de vîrstă, valorile normale pentru $Cl_{inulină}$ și deci filtrarea glomerulară nu arată prea multe diferențe, în timp ce valorile Cl_{PAH} arată o dispersie mai mare a cifrelor normale. *Smith* și colab. (31), au găsit o zonă normală între 478 și 814 ml/min., cu o medie, independentă de vîrstă, de 634 ml/min. În general, se poate spune că valorile de peste 500 ml/min. pentru Cl_{PAH} pot fi considerate normale. Valorile clearance-ului vor fi calculate întotdeauna pentru o suprafață de 1,73 m^2, deși la variații mari ale greutății corporale pot fi găsite aparent valori prea mari sau prea mici ale probei. Datorită acestui fapt *Wrong* (38) pune la îndoială necesitatea calculării la suprafața corporală.

TABELUL LXXIX

Valorile normale ale determinărilor clasice de clearance, cu abaterile standard, calculate la suprafața corporală de 1,73 m²

	Clearance-ul inulinei ml/min.	*Clearance*-ul PAH ml/min.	Fracția de filtrare %	Autori
	119±14,4	589±138	18±2	*Brod*[4]
Bărbați	124±25,8	654±163	19,2±3,5	*Kleinschmidt* și *Hänze*[15]
Femei	109±13,5	592±153	19,4±3,9	
	126±16,5*	646± 84	19,5±1,9	*Reubi* [24]

---

* *Clearance*-ul tiosulfatului.

Raportul dintre $Cl_{inulină}$ și Cl_{PAH} dă fracția de filtrare; prin aceasta se desemnează acea parte din plasmă eliminată prin filtrarea glomerulară ca urină primară.

Fracția de filtrare este de aproximativ 20% și este reprezentată în general printr-o fracție zecimală; valorile normale sînt între 0,165 și 0,235. Domeniul fiind foarte larg, nu au valoare decît abaterile semnificative. Importanța clinică va fi descrisă pe larg mai departe.

Odată cu înaintarea în vîrstă, regulile valorilor clearance-ului la normali se schimbă. După regula stabilită de *Watkin* și *Shock* (35), valorile normale pe grupe de vîrstă se pot calcula după formula:

Filtrat glomerular ($Cl_{inulină}$) $= 157-1,16 \cdot X$

Fluxul plasmatic eficient (Cl_{PAH}) $= 820-6,75 \cdot X$

(X = vîrsta în ani)

Rezultatul determinărilor clasice de clearance pentru inulină și PAH în diferite boli renale

Valoarea determinărilor de clearance în clinică constă în primul rînd în indicațiile diagnostice pe care le oferă în unele îmbolnăviri renale greu de clasificat, în al doilea rînd în posibilitatea de a dovedi o participare renală în unele boli extrarenale și, în al treilea rînd, în posibilitatea de a aprecia evoluția și de a stabili prognosticul unor boli renale.

Înainte de a se recurge la determinarea clearance-ului, trebuie să fie efectuate alte determinări mai simple, ca: echilibrul acido-bazic, creatinina serică, ureea și azotul neproteic în sînge, electroliții. Dacă determinarea clearance-ului apare apoi necesară, ea va fi efectuată cu toate precauțiile pentru a nu duce la concluzii greșite. Metoda are valoare, după cercetările lui *Reubi,* în special în cazurile la care poate fi frecvent repetată. În acest fel devine posibilă o mai bună interpretare a evoluției bolii, mai ales în cazul urmărilor unei nefrite.

Glomerulonefrita

În diagnosticul formei acute a glomerulonefritei difuze hemoragice, determinarea clearance-ului joacă un rol secundar față de tabloul patologic tipic, cu simptomatologia clinică clasică și cu rezultatul analizelor de urină. Numai în cazuri speciale, în cadrul diagnosticului diferențial, poate fi necesară determinarea clearance-ului. Trebuie să se țină astfel seama că, în cazurile însoțite de o retenție importantă de apă și săruri, filtrarea glomerulară ($Cl_{\text{inulină}}$) poate să apară numai foarte puțin modificată sau chiar normală. În general, filtrarea glomerulară este redusă. Numai în cazul unei diminuări importante a filtrării glomerulare poate fi influențat fluxul plasmatic renal total, fapt care se traduce prin reducerea Cl_{PAH}. În această ordine de idei, trebuie să se țină seama de faptul că, într-o glomerulonefrită acută, fiecare glomerul se poate găsi într-o stare funcțională și anatomică diferită. Tabloul variază astfel, cu toate treptele intermediare, între o activitate nulă și o funcționalitate normală. Rezultatele determinărilor de clearance depind în mare măsură de importanța acestor modificări; desigur că la o diminuare redusă a funcției renale metoda nu poate aduce nici un fel de diferențiere. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, se poate realiza o delimitare între nefrita în focar și glomerulonefrita difuză.

În cazul nefritei în focar, ambele valori ale clearance-ului sînt normale; în glomerulonefrita difuză, Cl_{PAH} poate fi normal, în timp ce filtrarea glomerulară ($Cl_{\text{inulină}}$) este net scăzută. În mod corespunzător, este diminuată și fracția de filtrare. O observare exactă a evoluției, inclusiv determinarea clearance-ului, are o importanță deosebită în special după o glomerulonefrită acută. De cele mai multe ori, este foarte greu să se confirme vindecarea unei glomerulonefrite numai prin examenul sedimentului urinar și prin controlul eliminării de albumină. O proteinurie foarte redusă sau o hematurie pot persista și în unele sechele complet lipsite de importanță funcțională, dar exact aceleași modificări urinare pot fi întîlnite și într-o formă evolutivă. Delimitarea oarecum exactă a acestor situații nu este posibilă decît cu ajutorul determinărilor de clearance, făcînd abstracție de biopsia renală, manoperă de mare anvergură, care expune la complicații și care totuși nu dă nici o indicație asupra funcției renale. După cum s-a arătat mai sus, $Cl_{\text{creatinină}}$ nu este nici el suficient pentru cercetarea filtratului glomerular patologic, deoarece poate prezenta încă valori normale, chiar în cazul în care există o diminuare a filtrării glomerulare. Într-o nefropatie oarecum neclară, cu prezumția unei glomerulonefrite, dacă $Cl_{\text{inulină}}$ apare mult mai redus față de Cl_{PA}, avînd ca rezultat o fracție de filtrare net scăzută, este vorba de o participare renală în cadrul unui lupus eritematos diseminat.

În glomerulonefrita avansată, nu mai este necesar ca fracția de filtrare să fie scăzută, deși de cele mai multe ori valorile ambelor clearance-uri sînt mult reduse. Dacă fracția de filtrare rămîne aproape normală, concomitent cu valori normale ale clearance-ului, se poate întrevedea un prognostic favorabil, chiar în cazurile de glomerulonefrită avansată. Cu toate acestea, după un timp oarecare, situația se poate agrava, tot așa cum nu este exclus ca diminuări importante ale filtrării glomerulare să se amelioreze după o evoluție mai îndelungată. În sfîrșit, valorile clearance-ului descresc permanent în formele cronice progresive ; fracția de filtrare începe din nou să crească, atingînd în stadiul final valori deasupra normalului. Diferențierea exactă între o nefrită cronică avansată și o scleroză renală de altă origine nu mai poate fi posibilă în astfel de situații. Nu este necesar să se mai sublinieze faptul că determinarea clearance-ului este inutilă în cazurile care prezintă creșterea ureei, respectiv a azotului neproteic, cu toate că substanțele utilizate în determinările de clearance nu reprezintă nici un fel de pericol pentru bolnav, fiind lipsite de toxicitate chiar în concentrații mari.

Sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic al adultului reprezintă un tablou patologic, cu etiologie variată, care cuprinde proteinurie masivă, hipoproteinemie și edeme. După cercetările lui *Metcoff* (19), un rol important în apariția sindromului îl joacă glomerulonefrita. Unii autori merg atît de departe, încît consideră sindromul nefrotic o formă evolutivă a glomerulonefritei, așa cum reiese și din clasificația lui *Ellis* (8). În același sens, pare să pledeze și cercetările experimentale ale lui *Heymann* (11). Aceste cercetări confirmă faptul că glomerulonefrita și sindromul nefrotic au o bază comună și nu depinde decît de modul de a reacționa al organismului în cauză pentru a se dezvolta unul de altul din cele două tablouri patologice. Cu ajutorul determinărilor de clearance, sindromul nefrotic poate fi bine diferențiat de diferitele forme de nefrită, cel puțin în stadiile incipiente. Ca și în nefrite, și în sindromul nefrotic se poate realiza prin determinările de clearance o urmărire a evoluției, din care s-ar putea deduce, cu oarecare siguranță, prognosticul ulterior. O formă de trecere între sindromul nefrotic și nefrita cronică este așa-numita nefrită cu caracter nefrotic. În această formă, există, pe de o parte, o eliminare masivă de albumină, care provoacă manifestări asemănătoare celor din sindromul nefrotic, dar, pe de altă parte, rezultatele determinărilor de clearance prezintă caracterul tipic al celor din nefrită, permiţînd astfel, în multe cazuri, diferenţierea de sindromul nefrotic propriu-zis. Spre deosebire de aceasta, în aşa-numita nefroză lipoidică determinările de clearance sînt aproape întotdeauna perfect normale. Manifestările patologice ale sindromului nefrotic derivă în întregime din lipsa de proteine datorită proteinuriei. La rîndul ei proteinuria este o urmare a modificărilor de membrană glomerulară. Printre modificările biochimice, cele mai nete sînt hiperlipemia, în special hipertrigliceridemia şi hipercolesterolemia. Între nefroza lipoidică şi nefrita cronică, care evoluează cu tabloul unui sindrom nefrotic, există o serie de trepte, respectiv de stadii de intensităţi variabile. Aceste stadii au putut fi bine delimitate în ultimii ani cu ajutorul biopsiei renale şi al electronomicroscopiei. O simptomatologie nefrotică poate să apară şi în boli generale, ca de exemplu, rinichiul amiloid şi tromboza venei renale.

În sindroamele nefrotice care, cu toată proteinuria masivă, nu prezintă nici un fel de modificări histologice sau prezintă numai modificări minime (aşa-numitele forme membranoase), determinările de clearance arată, de multe ori, valori normale sau la limita superioară a normalului. Totuşi, la unii bolnavi fără modificări vizibile ale glomerulilor, se pot constata valori net reduse ale determinărilor de clearance. În astfel de cazuri, cauza este reprezentată adesea de modificări funcţionale, deoarece o hipoproteinemie netă este urmată de o hipovolemie importantă, fapt care are ca rezultat o diminuare a filtrării şi a fluxului plasmatic renal. Ambele fenomene pot fi readuse la normal prin refacerea volumului intravascular normal, cu ajutorul perfuziilor cu înlocuitoare de plasmă sau cu albumină umană. O îmbunătăţire corespunzătoare a valorilor clearance-ului numai prin restabilirea volumului sanguin nu este posibilă în nefrita cu caracter nefrotic, tot aşa cum nu reuşeşte nici în stadiile asemănătoare de glomerulonefrită fără eliminări importante de albumină. În sindromul nefrotic, o determinare unică a clearance-ului, dar mai ales determinări repetate de-a lungul unui interval mai mare de timp, pot fi concludente ; cu toate acestea, în acest tablou patologic biopsia renală are o valoare diagnostică şi prognostică deosebită, deoarece unele forme, care nu pot fi diferenţiate decît histologic, beneficiază de un tratament cu steroizi corticosuprarenali.

Diabet cu sau fără nefropatie

La începutul unui diabet, valorile clearance-ului sînt la limita superioară a normalului, pe care o pot chiar depăşi, în special în cazul diabeticilor tineri. Aceste valori crescute s-ar datora, după *Stalder* (32), unei hipertrofii tisulare a rinichilor. Nu se poate pune în evidență o legătură cu gravitatea diabetului sau cu importanța glicozuriei. În evoluția ulterioară a bolii (după mai mulți ani sau zeci de ani), se ajunge la o îngroșare a membranei bazale glomerulare. Mai întîi este afectată capacitatea de filtrare; filtrarea glomerulară se reduce proporțional mai mult decît fluxul plasmatic renal. Fracția de filtrare, care la început a putut fi chiar ușor crescută, începe să scadă și ea. În evoluția ulterioară, se produce o sclerozare a arteriolelor aferente și chiar o distrugere a glomerulilor. O serie de nefroni își încetează activitatea, și în această fază filtrarea glomerulară și fluxul sanguin renal se reduc uniform. Dacă tabloul patologic se complică printr-o hipertensiune arterială fixată cu predominență diastolic, clearance-ul PAH scade în măsură mai mare decît clearance-ul inulinei. Determinarea clearance-ului permite și la diabetici o apreciere a funcției renale și depistarea unei nefropatii diabetice incipiente.

Hipertensiunea arterială esențială

În primele stadii ale bolii, în care de cele mai multe ori bolnavul nici nu se prezintă la medic, valorile clearance-ului sînt de obicei normale, cu toate că valorile diastolice ale presiunii sanguine sînt mult crescute și se presupune existența unor rezistențe vasculare mărite în rinichi. Scăderea clearance-ului PAH apare relativ precoce. $Cl_{\text{inulină}}$ rămîne la început nemodificat, dar crește fracția de filtrare. La bolnavii netratați, Cl_{PAH} scade din ce în ce mai mult; finalmente începe să se reducă și $Cl_{\text{inulină}}$ corespunzător gravelor modificări vasculare generale. Revenirea funcției renale nu poate fi influențată notabil nici în nefrita cronică și nici în glomeruloscleroza diabetică; spre deosebire de acestea, la o serie întreagă de bolnavi cu hipertensiune arterială tulburările progresive funcționale pot fi frînate în evoluția lor sau chiar oprite prin măsuri eficace de scădere a tensiunii arteriale. Aceasta poate fi pusă în evidență cel mai precis prin cercetarea clearance-ului, așa cum au dovedit *Reubi* și alți cercetători. În special în formele grave de hipertensiune arterială, un tratament bine dozat poate păstra funcționalitatea renală constantă, spre deosebire de cazurile netratate. Dimpotrivă, în cazurile ușoare de hipertensiune arterială, cu valori diastolice moderat crescute, nu s-au putut obține ameliorări atît de nete, nici chiar atunci cînd valorile presiunii sanguine s-au normalizat prin tratament.

Pielonefrita

Diagnosticul de pielonefrită se poate stabili în multe cazuri cu ușurință, datorită unei simptomatologii tipice. Totuși, o serie întreagă de bolnavi prezintă forme evolutive cu o simptomatologie săracă. Cercetările bacteriologice nu dau, de cele mai multe ori, nici un rezultat în afara puseelor acute. În pielonefrita acută, azotul neproteic şi ureea pot fi uneori crescute, indicînd o lezare importantă, dar trecătoare, a parenchimului renal. Determinările de clearance nu au nici un fel de importanţă în astfel de cazuri. Dimpotrivă, acestea sînt importante în formele cronice, putînd arăta în ce măsură procesul inflamator a lezat ireparabil ţesutul renal şi a redus funcţia renală. Deoarece pielonefrita afectează cu prioritate partea tubulară, se poate presupune că Cl_{PAH} va fi scăzut în măsură mai importantă decît $Cl_{inulină}$. Această afirmaţie are valoare în anumite limite; astfel, secreţia de PAH este o funcţie a tubilor situaţi în vecinătatea periferiei, care sînt mai puţin lezaţi în pielonefrită decît tubii din vecinătatea medularei. Mai mult decît atît, la mulţi nefroni procesul inflamator produce şi o distrugere totală a părţii glomerulare. Printr-o infiltraţie interstiţială şi legată de aceasta prin lezarea vaselor, respectiv obstruarea lor, se produce, concomitent, şi o scădere a fluxului sanguin renal şi o scădere a filtrării. Efectele variate ale pielonefritei se pot asocia în moduri diferite, ceea ce împiedică recunoaşterea unui tablou unitar, chiar cu ajutorul determinării clearance-ului. De cele mai multe ori, se constată totuşi o scădere mai importantă a Cl_{PAH} decît a $Cl_{inulină}$ făcînd să crească într-o oarecare măsură fracţia de filtrare. În multe cazuri, pielonefrita este însoţită şi de hipertensiune arterială, urmările ambelor influenţînd rezultatul clearance-ului, respectiv reducînd şi mai mult Cl_{PAH} faţă de $Cl_{inulină}$.

Insuficienţa renală acută

Insuficienţa renală acută se găseşte într-o situaţie specială. fiind aproape singura formă a unei boli renale, la care nu se pot obţine rezultate prin determinarea clearance-ului, deoarece una din condiţiile esenţiale pentru a se putea executa determinarea clearance-ului cu substanţe care sînt filtrate, respectiv secretate, este prezenţa unei secreţii suficiente de urină. În fazele hotărîtoare ale insuficienţei renale acute nu există o filtrare sau o secreţie capabile de a fi evidenţiate prin determinările obişnuite de clearance. Din această cauză, multă vreme problemele insuficienţei renale acute nu au putut fi clarificate. În fazele incipiente ale insuficienţei renale acute, înainte de instalarea anuriei totale, de multe ori prăbuşirea iminentă a funcţiei renale nu este luată în consideraţie şi, în consecinţă, nu se cercetează clearance-ul în acest stadiu. Determinările de clearance pot fi folosite numai după ce a reînceput producerea de urină. De cele mai multe ori, clearance-ul se determină în faza tipică poliurică a insuficienţei renale acute; în această fază, trebuie să se ţină seama că rata de extragere pentru PAH, adică acea cantitate eliminată prin rinichi, este mult diminuată în comparaţie cu cantitatea de substanţă care părăseşte rinichiul pe cale venoasă. Astfel se explică valorile foarte scăzute ale Cl_{PAH} întîlnite în aceste cazuri, valori care nu pot corespunde în nici un caz cu fluxul plasmatic adecvat al rinichiului. Aceste valori sînt cu mult mai mici decît ar fi de așteptat în urma practicării, în același timp, a determinării fluxului sanguin renal, utilizînd metode de diluție a unor gaze sau coloranți. Această situație poate fi întîlnită chiar la o diureză apreciabilă, în timpul așa-numitei faze poliurice a insuficienței renale acute și chiar după normalizarea azotului neproteic sau a ureei. $Cl_{inulină}$ rămîne de asemenea foarte redus, atingînd aproximativ 10 ml/min., sau ceva mai mult și în unele cazuri este numai cu puțin depășit de Cl_{PAH}. Această constatare arată că în mod predominant este eliminat PAH filtrat. Extracția de PAH prin rinichi în acest stadiu este foarte redusă. În cazurile necomplicate, valorile clearance-ului se modifică rapid, în cîteva zile, putînd atinge, la aproximativ 30 de zile după apariția insuficienței renale acute, cifre în jurul jumătății celor normale.

Din acest moment, procesul de normalizare decurge mai lent, la majoritatea bolnavilor putîndu-se conta pe o recuperare apreciabilă a funcției renale numai după aproximativ 6 luni. Dacă, dimpotrivă, nu se observă o ameliorare apreciabilă, trebuie să fie luate în considerare alte cauze decît lezarea directă toxică a tubilor, respectiv lezarea anoxemică după un colaps vascular. Din această cauză, cercetarea clearance-ului, practicată în convalescență, după o insuficiență renală acută, poate da indicații retrospective asupra cauzei probabile sau posibile a insuficienței renale, fapt important în special pentru cazurile, destul de frecvente, în care adevărata cauză a insuficienței renale nu a putut fi descoperită. De multe ori, un șoc vascular veritabil nu poate fi pus în evidență înaintea îmbolnăvirii renale ; de asemenea, nici acțiunile unor medicamente nu pot fi întotdeauna puse în mod categoric în legătură directă cu insuficiența renală. Cu toate acestea, este posibil ca prin determinări de clearance să se diferențieze bolile renale cronice de necrozele tubulare pure fără participare glomerulară.

Influența medicamentelor asupra rezultatelor determinărilor de clearance

Introducerea în terapeutică a numeroase diuretice noi sulfonamidice a ridicat problema cercetării acțiunii lor asupra filtrării glomerulare și fluxului plasmatic renal total. În general, la sănătoși, se constată o creștere a Cl_{PAH} corespunzătoare fluxului plasmatic total ; dimpotrivă, $Cl_{inulină}$ nu crește în toate cazurile, ci uneori poate arăta chiar scăderi. Nu se știe încă exact pe ce se bazează acest fenomen, punctul de atac cel mai probabil al acestor diuretice este segmentul proximal și, în parte, segmentul distal al tubilor. De mare interes este, de asemenea, acțiunea substanțelor active pentru sistemul vascular asupra funcției renale. Aceste întrebări pot fi rezolvate prin determinările de clearance. La scurtă vreme după prepararea sintetică a angiotensinei s-a putut pune în evidenţă o scădere marcată, în special a $Cl_{inulină}$, chiar după administrarea unor doze relativ mici din acest medicament. Adrenalina, noradrenalina şi derivaţii lor semisintetici, determină de asemenea o scădere a valorilor clearance-ului, chiar dacă această scădere este mai puţin importantă decît cea observată după administrarea angiotensinei.

Alte metode pentru determinarea clearance-ului (Metode fără perfuzii intravenoase de durată)

Procedee asemănătoare determinărilor de clearance

Perfuzia intravenoasă de durată a substanţelor cărora li se determină clearance-ul în cantităţi adecvate condiţiilor individuale, precum şi sondajul vezical cu golirea completă a vezicii, pot fi considerate ca inconveniente mari ale metodelor clasice de clearance. Din acest motiv, s-au propus alte metode pentru determinarea clearance-ului, la care pot fi evitate aceste inconveniente. Cel mai simplu ar fi să se recolteze urina prin evacuare spontană de-a lungul unei perioade de colectare mai lungi. Acest lucru este posibil însă numai pentru $Cl_{creatinină}$, la care practic creatininemia de origine endogenă rămîne constantă şi deci perioadele de colectare a urinii pot fi oricît de lungi. Şi în cazul perfuziilor intravenoase trebuie să se ţină seama de modificarea concentraţiei sanguine a substanţei testate, în special în cazul metodelor cu scăderea concentraţiei plasmatice a substanţelor testate. O altă posibilitate este aceea de a calcula clearance-ul renal numai din scăderea concentraţiei plasmatice, cu condiţia să poată fi cunoscut însă cu precizie spaţiul de distribuţie a substanţei. Pe de altă parte, nu se poate calcula cu exactitate scăderea concentraţiei substanţei testate, ceea ce aruncă o îndoială asupra siguranţei metodei.

Se recomandă adesea determinarea aşa-numitului clearance total.

Bazele teoretice au fost stabilite prin cercetările lui *Dost* (7); determinarea concentraţiei serice a substanţei trebuie să se efectueze în momentul cînd se aşteaptă o scădere exponenţială a concentraţiei substanţei testate. Premisa majoră a scăderii exponenţiale nu este precizată însă, şi diverşi autori (5, 37), o situează la intervale variabile de timp în raport cu momentul injectării substanţei. În cercetări mai recente, *von Dittrich* şi *Wetzels* (6) nu au găsit o concordanţă suficientă între clearance-ul total şi metodele clasice de clearance.

O altă metodă este determinarea timpului de înjumătăţire pentru substanţele utilizate în determinările de clearance. Rezultatele sînt însă relativ inexacte, deoarece au ca punct de plecare o presupusă valoare zero calculată grafic pe hîrtie semilogaritmică utilizînd concentraţiile substanţei testate, determinate la intervale de timp precise. Deşi datele obţinute în cazuri normale dau indicaţii destul de precise asupra funcției renale, compararea cu metodele mai exacte este dificilă ; pe de altă parte, variațiile mari în condiții patologice permit numai o apreciere în mare a situației.

Clearance-ul cu roșu-fenol

Roșul fenol a fost prima substanță cu ajutorul căreia s-a putut demonstra secreția tubulară. Așa cum au dovedit-o cercetările ulterioare, proba cu roșu fenol este capabilă să cerceteze funcția tubulară într-un mod relativ simplu. Ea poate aduce în acest fel o completare de valoare a $\text{Cl}_{\text{creatinină}}$.

Proba cu roșu-fenol se desfășoară, după *Moeller* și *Bedö* (21), în felul următor : se folosesc 6 mg fenolsulfonftaleină (PSP) în fiole conținînd 10 ml solvent. Cu $\frac{3}{4}$—1 oră înaintea injecției, pacientul bea $\frac{1}{2}$—1 litru de ceai, pentru a stimula diureza. După evacuarea spontană a vezicii se injectează rapid intravenos 6 mg roșu fenol. În următoarele 15 minute, pacientul rămîne la pat ; exact 15 minute după injecție se evacuează vezica, fiind necesară o cantitate de cel puțin 20 ml urină. Alți cercetători, printre care *Sarre* (26) și *Kleinschmidt* (15), consideră că sînt necesari 50, respectiv 70 ml urină. Obligativitatea golirii spontane a vezicii după exact 15 minute diminuează exactitatea clearance-ului cu roșu fenol, la fel ca și în cazul cercetării clasice a clearance-ului fără sondaj vezical. Valoarea normală a eliminării de roșu fenol după injecția de 6 mg este de 40,8% după 15 minute, cu o variabilitate de ± 4%. Administrarea concomitentă de PAH poate inhiba eliminarea roșului fenol.

După *Moeller* (21), proba cu roșu fenol este o metodă simplă, care descoperă cu siguranță tulburări tubulare, chiar în cazurile în care exactitatea Cl_{PAH} este pusă la îndoială datorită extragerii reduse a PAH prin rinichi.

Probe funcționale renale speciale

Capacitatea maximă de secreție tubulară

S-a arătat posibilitatea de a cerceta capacitatea de secreție tubulară prin proba cu roșu-fenol. Într-o măsură mult mai mare această funcție este cercetată prin determinarea secreției tubulare maximale a PAH (Tm_{PAH}). Tm_{PAH} reprezintă cea mai importantă probă de cercetare a secreției tubulare, spre deosebire de Cl_{PAH}, care cuprinde întregul flux plasmatic. Spre deosebire de Cl_{PAH}, la determinarea secreției tubulare maxime pentru PAH, concentrația plasmatică de PAH trebuie să fie cît mai mare.

În cazul unor concentrații plasmatice de 40—50 mg PAH, Tm_{PAH} atinge 75—80 mg PAH/min. La calcularea Tm_{PAH} se va ține seama de partea filtrată de PAH. Cantitatea de PAH eliminată prin tubi este reprezentată de diferența dintre eliminarea totală și cuantumul filtrat, ceea ce înseamnă că din cantitatea totală de PAH eliminată trebuie scăzută partea filtrabilă ; aceasta corespunde la aproximativ 78—83% din $Cl_{inulină}$ și se poate calcula din următoarea formulă :

$$Tm_{PAH} = U_{PAH} \cdot V - (Cl_{inulină} \cdot 0{,}78\ P_{PAH})$$

în care U_{PAH} = concentrația urinară a PAH ; V = volumul urinar ; P_{PAH} = concentrația plasmatică a PAH ; $Cl_{inulină}$ = clearance-ul inulinei.

În condiții identice, rezultatul Tm_{PAH} poate fi reprodus cu ușurință.

Capacitatea maximă de reabsorbție tubulară

Pentru cercetarea capacității maxime de reabsorbție tubulară se folosește glucoza, aceasta nefiind eliminată în mod normal în urină. Dacă se depășește însă un anumit prag, glucoza apare totuși în urină. Pentru aceasta, glicemia trebuie să crească în mod apreciabil ; în acest fel, reabsorbția tubulară este solicitată din ce în ce mai mult, pînă ce capacitatea maximă de reabsorbție este în sfîrșit depășită.

Cantitatea de glucoză reabsorbită se calculează prin diferența dintre cantitatea filtrată și cantitatea eliminată prin urină. Cantitatea filtrată se exprimă prin concentrația plasmatică a glucozei înmulțită cu $Cl_{inulină}$, iar cantitatea eliminată prin urină se exprimă prin concentrația glucozei în urină înmulțită cu volumul urinar.

$$Tm_G - P_G \cdot Cl_{inulină} - U_G \cdot V$$

în care Tm_G = capacitatea maximă de reabsorbție tubulară pentru glucoză ; P_G = concentrația plasmatică a glucozei ; U_G = concentrația urinară a glucozei ; V = volumul urinar.

Cercetarea capacității maxime de reabsorbție tubulară a glucozei (Tm_G) poate fi folosită printre altele și pentru diferențierea formelor deosebite de glicozurie renală.

Astfel, *Reubi* (24) a deosebit o glicozurie renală de tip A, în care Tm_G este scăzută și o glicozurie tip B, în care Tm_G este normală. În tipul A, totalitatea nefronilor prezintă o diminuare a activității de reabsorbție a glucozei, în timp ce în tipul B, nefronii au o capacitate de reabsorbție a glucozei foarte deosebită, respectiv unii dintre ei peste normal, iar alții sub normal, ceea ce în medie dă o capacitate aproape normală de reabsorbție. Tm_G normală este atinsă totuși abia la concentrații sanguine foarte ridicate de glucoză.

Tm_G se determină după *Reubi* în felul următor : mai întîi se execută două perioade clearance (pentru tiosulfat sau inulină) în modul obișnuit. La determinarea inulinei printr-o metodă cu rezorcină [de exemplu după *Schreiner* (28)] concentrația înaltă a glucozei poate fi neglijată. Pentru determinarea glicemiei se va prefera folosirea, după posibilități, de sînge arterial. În cazul cînd în primele două probe de urină nu se constată prezența glucozei, se trece la etapa a doua, care constă într-o ușoară supraîncărcare cu glucoză. Pentru aceasta se injectează intravenos 10 ml dintr-o soluție 40% de glucoză, iar o cantitate mică din soluție se adaugă la perfuzia i.v. de durată cu tiosulfat, respectiv cu inulină-soluție fiziologică de NaCl, care este completată astfel 1/5 cu soluție glucozată 40%. Această manevră poate fi eliminată dacă în primele două probe de urină există glucoză ; supraîncărcarea cu glucoză se va efectua, corespunzător, în etapa a III-a. În continuare, etapa a II-a va decurge în felul următor : la 10 minute după începerea perfuziei i.v. cu glucoză, se golește vezica urinară ; urina este colectată în continuare într-un vas din care se face din cînd în cînd un examen pentru glucoză. Dacă glucoza nu apare în urină, se injectează și mai multă soluție glucozată i.v. și se adaugă și în perfuzia i.v. De îndată ce glucoza apare în urină, în cantități care pot fi măsurate, se golește vezica, se spală cu apă și se execută două perioade clearance cu tiosulfat, respectiv cu inulină.

Etapa a III-a corespunde unei supraîncărcări medii cu glucoză. Pentru aceasta se injectează i.v. 30—40 ml din soluția glucozată 40%. Perfuzia i.v. care întreține nivelul glicemiei este, de asemenea, modificată în sensul că jumătate din cantitatea ei cuprinde o soluție de glucoză 40%. Zece minute după începerea perfuziei i.v., se golește și se spală vezica. Se execută două noi perioade de clearance și se practică concomitent dozarea cantităților de glucoză eliminate.

Etapa a IV-a corespunde unei supraîncărcări puternice cu glucoză : o soluție conținînd 25 ml tiosulfat de sodiu 10% (respectiv 15 ml inulină 10%) și 175 ml glucoză 40% se administrează cu o viteză de 8 ml/min., timp de 20 de minute. Viteza perfuziei se reduce la 6 ml/min., adăugîndu-se 10 ml dintr-o soluție 10% de tiosulfat de sodiu. Zece minute după începerea perfuziei se spală vezica și încep ultimele două perioade clearance. Nivelul glicemiei atinge valori între 500 și 800 mg%, ceea ce corespunde unei încărcări maxime cu glucoză. În timpul etapelor a III-a și a IV-a, afluxul de urină crește mult ca urmare a diurezei osmotice produsă de concentrația ridicată a glicemiei. Se va avea grijă să se evite o pierdere prea mare de apă, care ar putea modifica relațiile în circulația generală și în circulația renală. În consecință, se permite bolnavului în aceste două etape ale cercetării să consume apă după dorință.

După formula următoare :

$$T_G = Cl_T \cdot P_G - U_G \cdot V$$

se calculează reabsorbția tubulară a glucozei (T_G) la diversele concentrații plasmatice. Capacitatea maximă de reabsorbție sau Tm_G se determină cu valoarea medie a ultimelor două etape după aceeași formulă ; valorile normale se situează între 300—450 mg glucoză/min. Pragul renal pentru glucoză poate fi determinat cu aproximație din valorile obținute în timpul celor două perioade cu eliminarea cea mai redusă de glucoză, adică în perioadele I pînă la a II-a sau a III-a pînă la a IV-a, depinzînd de faptul dacă la începutul cercetării exista sau nu glicozurie. Pragul corespunde cifrei obținută prin formula următoare :

$$\text{Pragul glucozei în mg } \% = Tm_G \cdot 100 : Cl_T$$

în care Cl_T este clearance-ul tiosulfatului.

Clearance-ul apei libere *

Noțiunea de $Cl_{\text{apă liberă}}$ a fost introdusă de *Wesson* și *Anslow* (36). Expresia s-a încetățenit printre altele pentru aprecierea eficacității diureticelor. Prin $Cl_{\text{apă liberă}}$ se înțelege excesul de apă eliminată concomitent cu urina izotonică. Rezultatul se obține prin calcul. În legătură cu $Cl_{\text{apă liberă}}$ stă așa-numitul clearance osmolar (Cl_{osm}) ; acesta reprezintă cantitatea de substanțe active osmotic eliminate pe minut.

Activitatea osmotică se determină crioscopic.

Clearance-ul apei libere se deduce din formula :

$$Cl_{\text{apă liberă}} = V - Cl_{osm}$$

---

* $Cl_{\text{apă liberă}}$ (N.R.).

În timpul unei antidiureze cu urină hipertonă, $Cl_{\text{apă liberă}}$ poate deveni negativ, deoarece Cl_{osm} depășește volumul urinar. În diureza hidrică, se constată o situație inversă, adică $Cl_{\text{apă liberă}}$ depășește clearance-ul substanțelor solvite izoton.

În anumite condiții, se poate determina și reabsorbția maximă tubulară de apă ($Tm^c\ H_2O$). Aceasta se efectuează prin perfuzarea unei soluții 10% de manită cu o viteză de 10—20 ml/min. Pentru a se obține o reabsorbție maximă de apă este, pe de altă parte, necesar ca persoana cercetată să nu fi băut nici un fel de lichid 12 ore înainte de începerea probei. Concomitent, trebuie administrată o cantitate suficientă de adiuretină, respectiv o doză de debut de 50—100 mU și apoi, în continuare o doză de 1 mU/kilocorp/oră. În aceste condiții, reabsorbția tubulară maximă de H_2O este de aproximativ 5—5,5 ml/min., și 1,73 m^2 suprafață corporală pentru valorile normale pentru Tm_G, Tm_{PAH}, $Tm^c\ H_2O$ și $Tm^d\ H_2O$, vezi tabelul LXXX.

TABELUL LXXX

Valorile normale ale secreției tubulare maxime de PAH (Tm_{PAH}), ale reabsorbției tubulare maxime a glucozei (Tm_G), ale redifuziunii maxime a apei liberă osmotic și ale eliminării maxime a apei liberă osmotic, $Tm^c\ H_2O$, respectiv $Tm^d H_2O$

	Tm_{PAH} mg/min.	Tm_G mg/min.	$Tm^c\ H_2O$ ml/min.	$Tm^d\ H_2O$ ml/min.
Bărbat	79,8±16,7*	375±79,7*		
Femeie	77,2±10,8*	303±55,3*		
	50—100**	300—450**	5,1±1,5***	12***

* *Smith*[30]. ** *Reubi*[24]. *** *Kleinschmidt* și *Hänze*[15].

Punerea în evidență a unei hipertensiuni arteriale de origine renală

Ipoteza creșterii tensiunii datorită unei ischemii renale, bazată pe experiențele lui *Goldblatt* și colab., a primit o nouă confirmare prin cercetările lui *Selkurt* (29), și ale altora. Pentru cercetarea separată a funcției renale, în scopul diagnosticării unei reduceri unilaterale a irigației renale, *Howard* și colab. (13) au folosit primii posibilitățile oferite de fiziologia experimentală.

Pentru efectuarea așa-numitului test *Howard*, este necesar ca ambele bazinete să fie sondate cu catetere ureterale cît mai largi. Un rol important îl joacă eliminarea de sodiu și de apă prin ambii rinichi. Dacă la compararea ambelor părți se constată o diferență de peste 15% pentru concentrația sodiului și de peste 50% pentru secreția urinară, este foarte probabil ca rinichiul cu concentrația redusă de sodiu și cu secreția urinară redusă să reprezinte o cauză a hipertensiunii arteriale.

Deoarece testul preconizat de *Howard* este greu de executat şi, printre altele, prezintă şi multe posibilităţi de eroare, el a fost ulterior îmbunătăţit şi simplificat. În procedeul *Rapoport* (23), nu mai este necesar ca urinile din ambii rinichi, să fie colectate în totalitate; acest fapt a eliminat una din principalele greutăţi ale testului *Howard.*

Rapoport a introdus noţiunea de fracţie de rejecţie tubulară a sodiului; aceasta reprezintă cantitatea de sodiu care nu a fost reabsorbită. Procedeul *Rapoport* cere numai determinarea concentraţiei sodiului şi a creatininei în urinile ambilor rinichi. Aceste valori se integrează în următoarea formulă:

$$\frac{\text{Concentraţia creatininei la dreapta}}{\text{Concentraţia sodiului la dreapta}} \cdot \frac{\text{Concentraţia sodiului la stînga}}{\text{Concentraţia creatininei la stînga}}$$

După experienţele lui *Rapoport* este probabil să existe o perfuzie sanguină redusă unilateral, atunci cînd din formulă rezultă valori de 0,6 sau mai mici, ori valori de 1,6 sau mai mari. La valori sub 0,6 există o ischemie renală în stînga, iar la valori peste 1,6 o ischemie renală în dreapta.

Forma simplificată a testului *Rapoport* are multe avantaje faţă de metodele mai prelungite. Sînt necesare numai perioade scurte de cercetare, ceea ce deranjează mai puţin bolnavul; pe de altă parte, noi trebuie să se ţină seama de pierderile de urină ce se pot produce pe lîngă sondele ureterale. Cu toate acestea, procedeul *Rapoport* nu este satisfăcător în unele cazuri, deoarece particularităţile pe care le prezintă distribuţia vaselor renale pot avea ca rezultat combinaţii diferite ale formelor de irigaţie insuficientă. Această rezervă trebuie făcută mai ales în cazurile în care ischemia s-a dezvoltat în teritoriul unui vas renal segmentar.

O îmbunătăţire hotărîtoare a metodelor de cercetare separată a fost introdusă de *Stamey* (33) care, printr-o anumită tehnică, a încercat să pună în evidenţă şi diferenţe reduse între cele două părţi. El a folosit ca bază pentru lichidul de perfuzie la determinarea Cl_{PAH} şi $Cl_{inulină}$ o soluţie 8% de uree care conţine şi hormon antidiuretic (vasopresină). La o perfuzie rapidă (4—7 ml/min.) se dezvoltă o diureză osmotică netă; reabsorbţia diferenţiată a electroliţilor din lichidul tubular şi reabsorbţia crescută a apei în rinichiul ischemic apar cel mai bine în cazul diurezei ureice. Alte diuretice osmotice, ca de exemplu manitolul, nu se potrivesc atît de bine, deoarece ele înlătură reabsorbţia crescută a apei în rinichiul ischemic. Hormonul antidiuretic adăugat creşte reabsorbţia, şi aşa crescută, a apei în rinichiul ischemic faţă de rinichiul care este normal irigat. Cu metoda sa, *Stamey* a reuşit în numeroase cazuri identificarea unei irigaţii insuficiente unilaterale, chiar dacă aceasta era limitată la teritorii renale restrînse. Sensibilitatea cercetărilor funcţionale separate pentru fiecare rinichi a crescut foarte mult prin aceasta. *Stamey* foloseşte ca indicator diagnostic important tot concentrațiile inulinei și PAH. O valoare deosebită se acordă comparării concentrațiilor inulinei, din care reiese reabsorbția diferențiată a apei la cei doi rinichi. Cu cît este mai ridicată concentrația inulinei de o parte, cu atît mai multă apă trebuie să fie reabsorbită

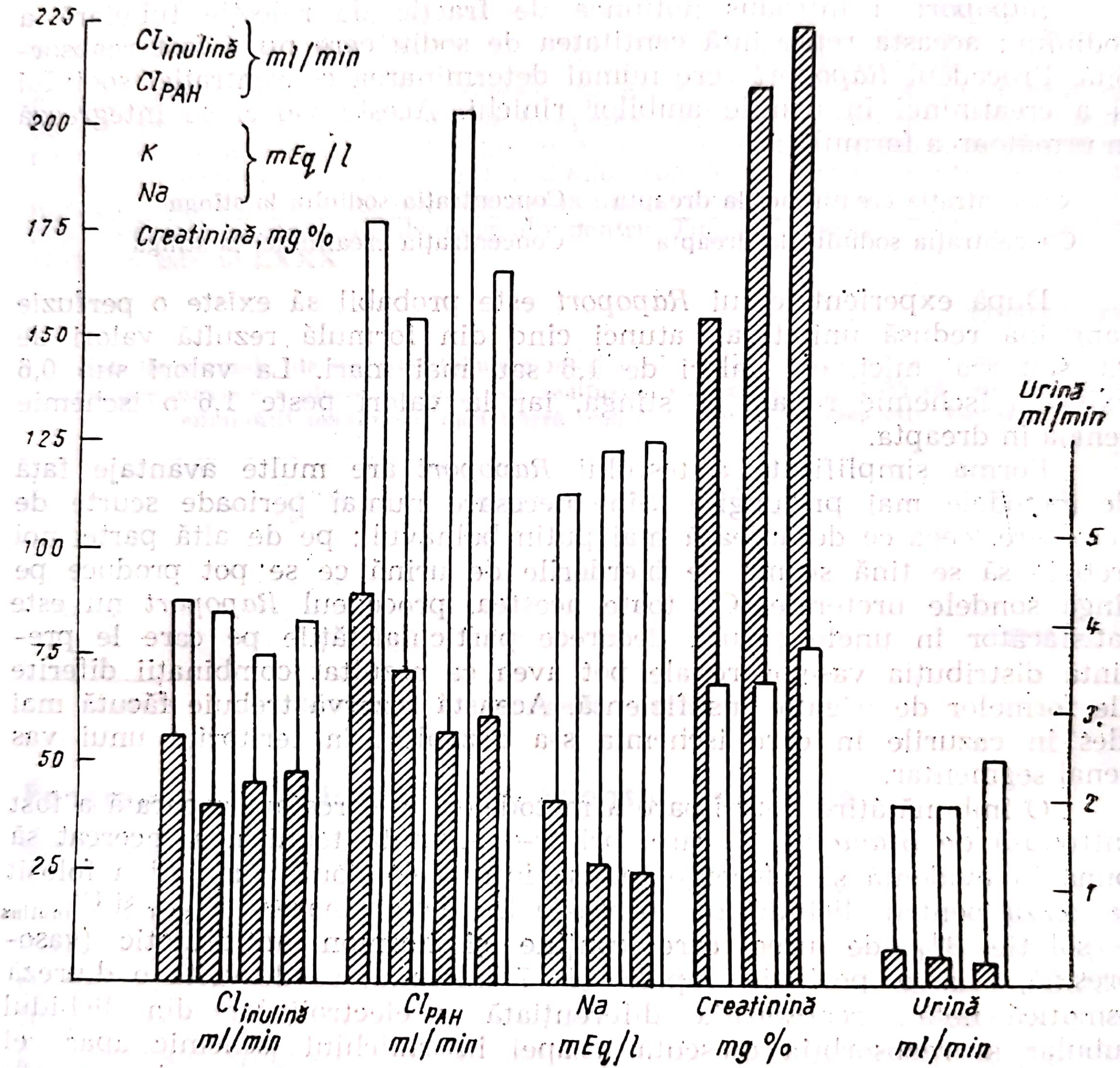


Fig. 179. — Rezultatul cercetărilor diferențiate într-o stenoză arterială renală stîngă (confirmată operator). Valorile *clearance*-ului ale părții insuficient irigate sînt net scăzute; concentrația sodiului este diminuată datorită reabsorbției crescute.

în acel rinichi. Pe de altă parte, o reabsorbție crescută de apă dovedește că întreg rinichiul respectiv — sau cel puțin o mare parte din el — este insuficient irigat. Rezultatele tipice obținute într-o stenoză a arterei renale stîngi sînt arătate în figura 179.

Deoarece nici explorarea funcţională renală separată şi nici aortografia abdominală nu pot fi folosite ca metode de elecţie, se vor descrie încă 2 metode care pot cerceta funcţia renală pe cale radiologică. Prima metodă este pielografia fără compresiune, cu imagini luate la intervale foarte scurte ; în primele 5 minute după injectarea rapidă a substanţei de contrast se vor lua imagini la fiecare minut. Aceste imagini înregistrate precoce, vor fi completate prin imagini înregistrate tardiv. Pe imaginile precoce, rinichiul insuficient irigat s-ar desemna mai puţin net ca celălalt, în timp ce în cele tardive rinichiul normal irigat nu mai conţine decît o cantitate redusă din substanţa de contrast, pe cînd rinichiul insuficient irigat este mult mai bine vizibil.

Rezultatele superioare s-ar putea obţine printr-o a doua metodă radiografică în care substanţa de contrast este introdusă după administrarea de apă în prealabil. Ca urmare a reabsorbţiei crescute de apă, substanţa de contrast se concentrează în rinichiul insuficient irigat, apărînd vizibil sistemul bazineto-piramidal. Spre deosebire de acesta, un rinichi normal irigat nu este de loc vizibil sau imaginea este ştearsă (flu), deoarece datorită diurezei crescute substanţa de contrast nu poate atinge o concentraţie suficientă. Prin aceste metode, se poate obţine cu mai multă siguranţă o dovadă peremptorie pentru o eventuală irigaţie renală insuficientă unilateral.

Metode cu izotopi pentru explorarea funcţională renală

În ultimii ani, au apărut în clinică metode cu izotopi pentru diagnosticul funcţional renal. Deşi aceste explorări nu pot fi efectuate decît într-un număr de centre echipate corespunzător, pentru medicul internist este important de ştiut în ce măsură ele pot oferi anumite indicaţii diagnostice importante. Metodele cu izotopi prezintă mari avantaje : ele nu au nici un fel de contraindicaţii, se pretează foarte bine pentru urmărirea evoluţiei cazului şi, în sfîrşit, solicită foarte puţin bolnavul.

Se pot deosebi două procedee diferite. Pentru scintigrafia renală se foloseşte actualmente Salyrgan marcat cu ^{203}Hg. În acest mod, se poate stabili dacă parenchimul renal acumulează în mod uniform substanţa activă, elaborînd uniform impulsuri radioactive pe întreaga umbră renală. Teritoriile insuficient sau deloc irigate datorită prezenţei unor chisturi, tumori sau infarcte rămîn mute din acest punct de vedere. Corespunzător scintigrafiei tiroidei, metoda scintigrafică cu ^{203}Hg este utilă în special pentru localizarea diverselor procese : ea nu poate da indicaţii prea ample asupra funcţiei renale. În ceea ce priveşte diagnosticul topografic, se reuşeşte identificarea unor teritorii insuficient irigate cu un diametru de pînă la 1,5 cm(39).

Cercetarea funcţiei renale cu Hippuran marcat cu ^{131}I este cea mai folosită metodă cu izotopi.

Această substanţă este secretată şi filtrată în rinichi, la fel ca şi PAH, folosit în determinările de clearance. După injecţia substanţei, în rinichi se desfăşoară 3 faze, care pot fi identificate în mod tipic la persoanele normale pe graficele de activitate. Astfel, se deosebeşte o fază iniţială, care începe la cîteva secunde după injecţia substanţei de testat şi în care curba de activitate se înalţă brusc ; după un anumit timp, curba prezintă o îndoire, care marchează debutul fazei a doua, aşa-numita fază de secreţie. Faza a doua redă distribuirea indicatorului radioactiv în rinichi ; ea corespunde practic unei sumări a filtrării glomerulare şi secreţiei tubulare a substanţei. Faza a treia se obţine prin revărsarea substanţei de testat în bazinet şi uretere. ^{131}I-Hippuran este eliminat mult mai repede decît ^{203}-Salyrgan, care este folosit de cele mai multe ori pentru scintigrafie. În leziunile renale de diverse tipuri se observă abateri uneori importante de la curba standard. Greşeli de metodologie pot apărea prin stări schimbătoare de hidratare, printr-o instalare diferită a capului de măsurat sau datorită poziţiei (12).

Avantajul metodelor cu izotopi nu rezidă numai în posibilitatea calculării exacte a fluxului plasmatic total, care poate fi determinat şi prin metode de clearance, de exemplu cu PAH. În această direcţie controlul eliminării de ^{131}I-Hippuran corespunde metodelor de clearance cu o singură injecţie şi este expus aceloraşi posibilităţi de eroare. Pe de altă parte, metodele oferă posibilitatea comparării separate a randamentului ambilor rinichi, fără prea multe greutăţi, ca de exemplu cele întîlnite în sondarea separată a ureterelor. În consecinţă, nefrografia cu izotopi este frecvent folosită ca metodă de depistare a unei insuficienţe de irigaţie renală unilaterală. Tot prin nefrograma cu izotopi mai pot fi puse în evidenţă un rinichi atrofic unilateral sau obstacole circulatorii unilaterale. O valoare deosebită i se acordă nefrografiei cu izotopi în diagnosticul diferenţial al insuficienţei renale acute. La bolnavii anurici este posibil, în stadiile incipiente, să se precizeze dacă este vorba de o insuficienţă renală adevărată sau de una postrenală.

Cu o tehnică îmbunătăţită, va fi probabil posibil, în viitor, să se exploreze cu suficientă exactitate funcţia tubulară. În ultima vreme, s-au întreprins cercetări în scopul de a se controla prin metodele cu izotopi nu numai funcţia tubulară, ci şi filtrarea gomerulară.

Explorările funcţionale renale realizate cu ajutorul izotopilor întregesc în mod valoros metodele cunoscute pînă acum. Totuşi, pentru a aprecia rezultatele unei metode, trebuie întotdeauna să se ţină seama, în primul rînd, ce preciziuni poate aduce în fiecare caz în parte şi, în al doilea rînd, în ce măsură se suprapun rezultatele cu datele clinice.

Bibliografie

1. *Addis, T.:* Glomerular Nephritis. Macmillan, New York, 1949.
2. *Baumann, K., H. Oelert, G. Rumrich, K. J. Ullrich:* Ist Innulin zur Messung des Glomerulumfiltrats beim Warmblüter geeignet ? Pflügers Arch. ges. Physiol. 282 (1965), 238.
3. *Bock, K. D., H. J. Krecke:* Der Konzentrationsversuch als klinische Nierenfunktionsprobe. Dtsch. Arch. klin. Med., 204 (1957), 499.

4. *Brod, J.:* Die Nieren. Physiologie, klinische Physiologie und Klinik. Volk und Gesundheit, Berlin, 1964.

5. *Clausen, H. H., H. Klauer:* Zur Clearance-Methodik mit Para-Aminohippursäure, Z. ges. exp. Med., 119 (1952), 490.

6. *v. Diarich, P., E. Wetzels:* Zur Frage von Nieren-Clearance-Untersuchungen in der Praxis. Ther. d. Gegenw. 103 (1964), 1256.

7. *Dost, F. H.:* Die Entwicklung des Clearance-Verfahrens zu einer Funktionsprobe von allgemeiner klinischer Bedeutung. Z. ges. inn. Med. 13 (1958), 245.

8. *Ellis, A.:* Natural history of Bright's disease, histological and experimental observations. Lancet, 1942/I, 1.

9. *Gamble, J. L.:* Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid, ed. a 6-a. Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass.), 1954.

10. *Goldring, W., H. Chasis:* Hypertension and hypertensive disease. Commonwealth Fund., New York, 1944.

11. *Heymann, W.:* Experimental nephrosis. În: Pathogenese und Therapie der Ödeme, sub red. *Gigon, A., H. Ludwig,* Schwabe, Basel, 1961.

12. *Hör, G., W. Pabst:* Methodenkritik und indikationswert der Radioisotopennephrographie im Vergleich zu Standardfunktionstesten. Schweiz. med. Wschr., 95 (1965), 445.

13. *Howard, J. E., M. Berthrong, R. D. Sloan, E. R. Yendt:* Relief of malignant hypertension by nephrectomy in four patients with unilateral renal vascular disease. Trans. Ass. Amer. Physicians, 66 (1953), 169.

14. *Katz, Y. J., S. R. Bourdo, R. S. Moore:* Effect of pyrogen and adrenal steroids in pyelonephritis. Lancet, 1962/I, 1140.

15. *Kleinschmidt, A., S. Hänze:* Die Analyse der Nierenfunktion. Grundlagen und Klinischer Aussagewert. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk, N. F., 14 (1960), 239.

16. *Kramer, K.:* Fortschritte der normalen Physiologie der Niere. Klin. Wschr. 37 (1959), 109.

17. *Little, P. J., H. E. de Wardener:* The use of prednisolone phosphate in the diagnosis of pyelonephritis in man. Lancet, 1962/I, 1145.

18. *Marshall jr., E. K., J. L. Vickers:* The mechanism of the elimination of phenolsulphonphtalein by the kidney; a proof of secretion by the convoluted tubules. Bull. Johns Hopk, Hosp., 34 (1923), 1.

19. *Metcoff, J.:* Proceedings of the tenth annual conference on the nephrotic syndrome National Kidney Dis. Found., New York, 1958.

20. *Moeller, E., J. F. McIntosh., D. D. van Slyke:* Studies of urea excretion. Relationsship between urine volume and the rate, of urea excretion by normal adults. J. clin. Invest., 6 (1928), 427.

21. *Moeller, J., A. Bedö:* Die Phenolsulphonphtaleinausscheidung als Funktionsprüfung der Niere. Ärztl. Wschr., 7 (1952), 1125.

22. *Munck, O.:* Renal circulation in acute renal failure. Thomas, Springfield, 1958.

23. *Rapoport, A.:* Modification of the »Howard Test“ for the detection of renal artery obstruction. New Engl. J. Med., 263 (1960), 1159.

24. *Reubi, F. C.:* Clearance tests in clinical medicine. Thomas, Springfield, 1963.

25. *Reubi, F. C., N. Gossweiler, R. Gürtler:* A dye dilution method of measuring renal blood flow in man with special reference to the anuric subject. Proc. Soc. exp. Biol. 111 (1962), 760.

26. *Sarre, E.:* Nierenkrankheiten, 2 Aufl. Thieme, Stuttgart 1959.

27. *Schirmeister, J., H. Willmann, H. Kiefer:* Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 1018.

28. *Schreiner, G. E.:* Determination of inulin by means of resorcinol. Proc. Soc. exp. Biol. 74 (1950), 117.

29. *Selkurt, E. E.:* Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. Circulation 4 (1951), 541.

Sîngele și sistemul hematopoietic

de H. GOLDECK, Bremen, și A. PAPAGEORGIOU, Hamburg

Introducere

Sîngele sănătos și cel bolnav, atît în componenta lui celulară cît și în cea seroumorală, este aproape modelul fiziopatologic pentru vechiul adagiu privitor la corelația dintre formă și structură, pe de o parte, și funcție (succesiunea fenomenelor), pe de altă parte.

În epoca noastră, au apărut teste funcționale (să ne gîndim numai la metodele cu radioizotopi), care cresc apreciabil posibilitățile existente pînă acum în medicina clinică. S-au căutat noi și noi posibilități foarte exacte de investigare și interpretare (*whole body counter*); s-a dat preferință unor metode relativ mai simple și deosebit de fidele (de exemplu, testul Schilling în anemia megaloblastică), care aparțin astăzi deseori în clinică diagnosticului practic de rutină.

Este, astfel, de la sine înțeles că hematologia clinică dezvoltă contacte sporite nu numai cu cele mai variate direcții de cercetare din disciplina mamă, medicina internă, și din aproape toate specialitățile înrudite, ci și cu majoritatea celorlalte discipline mari. Din toate părțile ni s-a oferit un ajutor binevoitor, în special în prezentarea metabolismului fierului, a anemiilor megaloblastice, a anemiilor hemolitice, precum și a sindroamelor hemoragice. Pentru aceasta, mulțumirile noastre se adresează (în ordinea tematicii) domnilor dr. *Schneider* și dr. *Montz*, docent dr. *Heinrich*, prof. *Fischer*, docent dr. *Landbeck*. Noi credem că, în felul acesta, capitolul de hematologie a devenit, și pe plan „funcțional-colegial", un *Synergon haematologikon*.

Anemii

O anemie este urmarea unei tulburări a echilibrului dintre formarea și distrucția eritrocitelor (fig. 180). Modalitățile principale patogenice determinante sînt în număr de trei :

1) o distrucție eritrocitară crescută patologic, depășind chiar o neoformare sporită (de exemplu, anemia hemolitică sferocitară) ;

2) o frînare a neoformării celulelor roşii ale sîngelui (de exemplu, anemia aplastică) şi

3) o distrucţie sporită a eritrocitelor, precum şi o producţie diminuată (de exemplu, anemia pernicioasă).

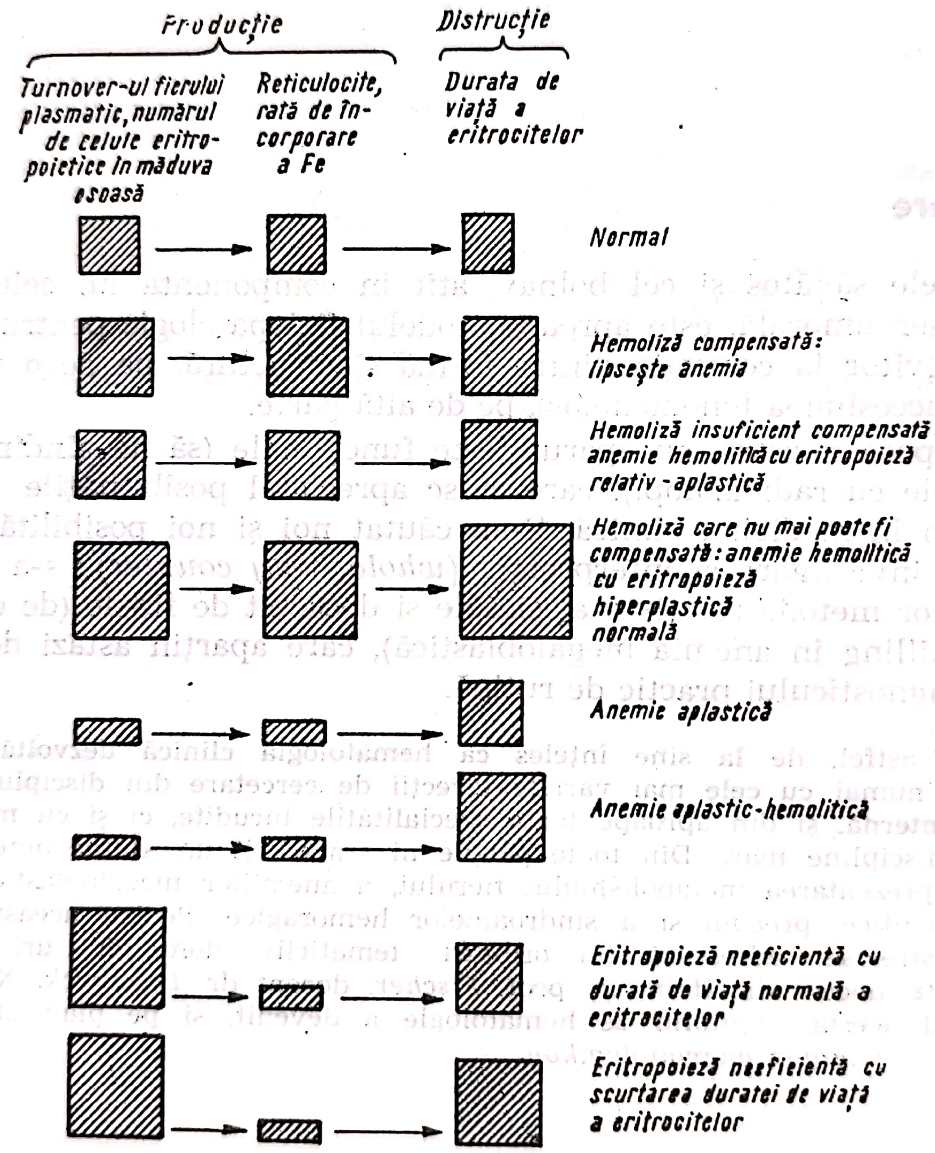

Producţie
Distrucţie
Turnover-ul fierului plasmatic, numărul de celule eritropoietice în măduva osoasă
Reticulocite, rată de încorporare a Fe
Durata de viaţă a eritrocitelor
Normal
Hemoliză compensată: lipseşte anemia
Hemoliză insuficient compensată: anemie hemolitică cu eritropoieză relativ-aplastică
Hemoliză care nu mai poate fi compensată: anemie hemolitică cu eritropoieză hiperplastică normală
Anemie aplastică
Anemie aplastic-hemolitică
Eritropoieză neeficientă cu durată de viaţă normală a eritrocitelor
Eritropoieză neeficientă cu scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor

Fig. 180. — Prezentare schematică a originii anemiilor. [Din : Pribilla, W.: *Dtsch. med. Wschr.* 86 (1961), 1178].

Etiologia anemiilor produse prin fiecare dintre aceste modalităţi patogenice este variată (ca exemplu, vezi anemiile hemolitice).

Tulburarea care duce la anemie poate să survină în etapa sintezei hemului. Biosinteza hemului are loc prin variate produse intermediare (fig. 181) şi poate fi blocată la diverse niveluri (fig. 182). Cel mai frecvent, tulburarea se produce pe treapta legăturii dintre protoporfirină şi fier, la „călcîiul lui Ahile“ al sintezei hemului (42).

În cele două anemii care sînt, practic, cele mai importante — anemia feriprivă şi anemia pernicioasă — pe locul central în patogenia anemiei se află lipsa fierului, piatra de construcţie cea mai importantă pentru sinteza hemului, şi, respectiv, o tulburare în sinteza acizilor nucleici consecutivă lipsei vitaminei B_{12} (pe lîngă aceasta survine şi o hemoliză crescută).

1. Succinil-CoA + glicină
↓ Enzimă legată de mitocondrii
Inhibitori : acid fumaric, acid malic, acid oxalacetic

2. Acid δ -aminolevulinic
↓ Dehidratază, prezintă grupe sulfhidril, solubilă, conţinută în citoplasmă
Inhibitori : iodacetamidă, benzoat de clor-mercur, acid iodacetic, EDTA

3. Porfobilinogen
↓ Sistem uroporfirinsintetizant, grupe sulfhidril, solubil, conţinut în citoplasmă
Inhibitori : ioni de argint, ioni de mercur, acid p-sulfon-clor-mercur, p-benzoat de clor-mercur

4. Uroporfirinogen III
↓ Decarboxilază specifică, prezintă grupe sulfhidril, solubilă, conţinută în citoplasmă
Inhibitori : ioni de mercur, ioni de cupru, ioni de mangan, iodacetamidă, benzoat de clor-mercur

5. Coproporfirinogen III
↓ Decarboxilază specifică şi enzimă deshidratantă, fără grupe sulfhidril, conţinută în mitocondrii

6. Protoporfirinogen 9
↓ Enzimă deshidratantă, conţinută în mitocondrii

7. Protoporfirină 9
↓ Hemsintetază, prezintă grupe sulfhidril, conţinută în mitocondrii
Inhibitori : iodacetamidă, p-mercurat acid de clorfenilsulfon

8. Hem

Fig. 181. — Produsele intermediare ale biosintezei hemului şi caracteristicile enzimelor interesate.

(Din : *Heilmeyer, L., R. Clotten, L. Heilmeyer* : Die Störungen der Bluthämsynthese. Thieme, Stuttgart, 1964).

Anemii feriprive

Anemiile feriprive pot lua naștere prin pierderi de fier care depășesc aportul, respectiv prin necesități crescute, prin aport alimentar scăzut și prin tulburări de distribuție (vezi anemiile din tumori și din infecții, p. 697) (tabelul LXXXI).

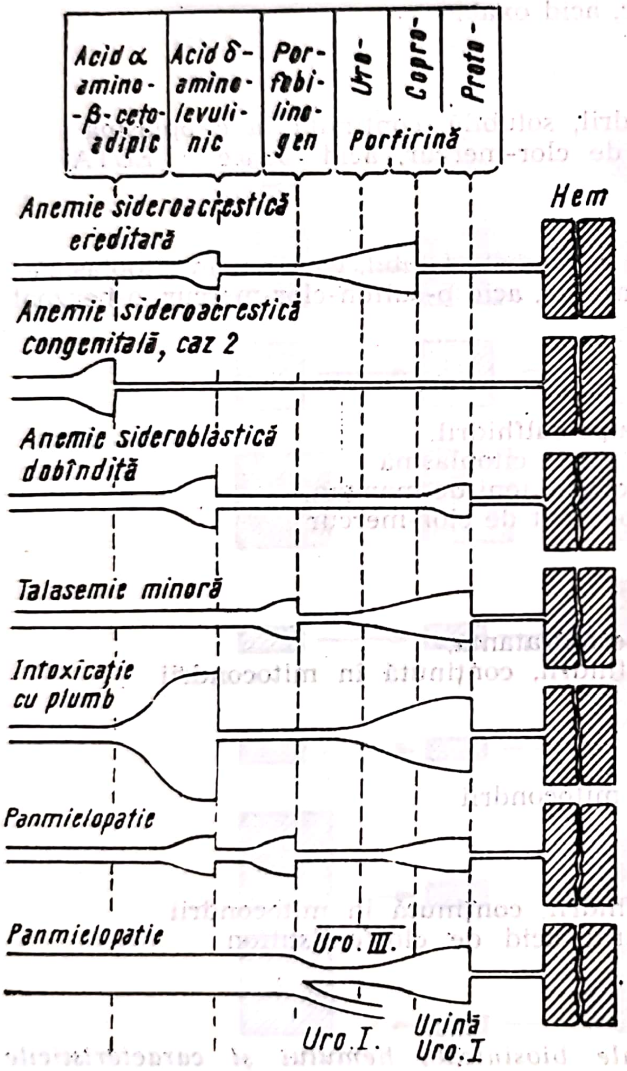

Acid α amino-β-ceto-adipic
Acid δ-amino-levulinic
Porfobilinogen
Uro-
Copro-
Proto-
Porfirină
Hem
Anemie sideroacrestică ereditară
Anemie sideroacrestică congenitală, caz 2
Anemie sideroblastică dobîndită
Talasemie minoră
Intoxicație cu plumb
Panmielopatie
Panmielopatie
Uro. III.
Uro. I.
Urină Uro. I

Fig. 182. — Tulburările sintezei hemului în unele anemii. Cel mai frecvent, tulburarea se găsește pe treapta unirii fierului cu protoporfirina. (Din : *Heilmeyer, L., R. Clotten, L. Heilmeyer :* Die Störungen der Bluthämsynthese. Theme, Stuttgart, 1964).

În ahilie, în care transformarea Fe$_{III}$ în Fe$_{II}$ este absentă sau deficitară, se resorb nu numai sărurile feroase, bivalente, ci și sărurile ferice, trivalente (77). În mod fiziologic, resorbția sărurilor feroase este cea care prevalează. Ea se produce în stomac și în duoden, diminuînd progresiv în segmentele mai distale ale intestinului subțire (fig. 183). Resorbția are loc printr-o reglare încă necunoscută

TABELUL LXXXI

Privire de ansamblu asupra celor mai importante cauze ale carenței de fier cu sau fără anemie manifestă

- Stări carențiale prin tulburarea aprovizionării cu fier
  - Aport de fier insuficient
    - Alimentație săracă în fier (diete)
  - Tulburări de resorbție
    - Anaciditate (?)
    - Rezecție gastrică
    - Fistule gastrocolice
    - Sprue
    - „Sindrom de malabsorbție“ (polietiologic)
    - Carență de acid ascorbic (reduce Fe_{III} în Fe_{II})
    - Lipsă de acizi biliari (reduce Fe_{III} în Fe_{II}) (?)
    - Aport excesiv de fosfați alimentari (complex Fe_{II}-fosfat greu resorbabil)
- Stări carențiale prin pierderi de fier
  - Sîngerări cronice, în special „oculte“
  - Sîngerări manifeste (tract gastrointestinal ; proba cu benzidină)
    - Hematurii
    - Metro- și menoragii
    - În trombopatii, respectiv trombopenii
    - În coagulopatii
  - Pierderi „fiziologice“ de fier
    - Menstre
    - Graviditate
    - Lactație
  - Carență latentă de fier
    - Donatori de sînge
- Stări carențiale prin tulburări în distribuția fierului
  - Tumori
  - Infecții cronice și (mai rar) acute
  - Hemosideroză pulmonară („proprietatea plămînilor de captare a fierului“)
- Stări carențiale prin necesitate crescută de fier
  - În perioada de creștere
  - În cazul eritropoiezei crescute (perioada de remisiune a anemiei pernicioase)

în amănunt (101). În general, în anemiile feriprive în care nu există o tulburare primară a resorbției, cota de resorbție este mai mare decît la indivizii sănătoși, fiind promovată de sărurile de cobalt, acidul ascorbic ș.a. și frînată de fosfații din alimente.

Pătrunderea fierului în celulele mucoase are loc prin difuziune sau printr-un mecanism enzimatic pînă acum necunoscut în amănunt. O dată preluat, fierul pare să fie transformat în feritină. Concentrațiile mari de feritină în celulele mucoasei intestinale nu „blochează“ resorbția în continuare (114).

Diverse boli ale stomacului și ale intestinului se însoțesc de tulburări în resorbția fierului, dar mecanismul patogenic nu este cunoscut cu precizie (37). Carența de fier este un simptom al sindromului de malabsorbție. Tulburări de resorbție pot surveni în icterul prin obstrucție (sărurile biliare reduc Fe_{III} în Fe_{II}). În boli ale pancreasului (insuficiența excretorie cronică pancreatică), resorbția fierului pare să fie crescută, ceea ce face să se considere că secrețiile pancreatice ar avea o acțiune inhibitorie asupra resorbției (11). De altfel, cercetările asupra resorbției fierului alimentar și a eliminării de fier (cu excepția fierului hemoglobinic) sînt vulnerabile, astfel încît asupra datelor cunoscute pînă acum (vezi și „Pierderi de fier“) planează o rezervă (76).

După pătrunderea în curentul sanguin, transportul fierului la locul de utilizare se face prin legarea de „siderofilină" (β_1-globulină) (52,64). În mod normal, numai o treime din globulina care leagă fier este saturată cu fier, aceasta reprezentînd capacitatea de „saturare" cu fier a serului. Celelalte două treimi nu sînt încărcate cu fier, ele reprezentînd capacitatea „latentă" de saturare cu fier a serului. În diverse anemii, ca și în alte boli cu tulburări ale metabolismului fierului, survin modificări ale capacității de saturare cu fier a serului (fig. 184) care sînt utile pentru precizarea diagnosticului (40, 112).

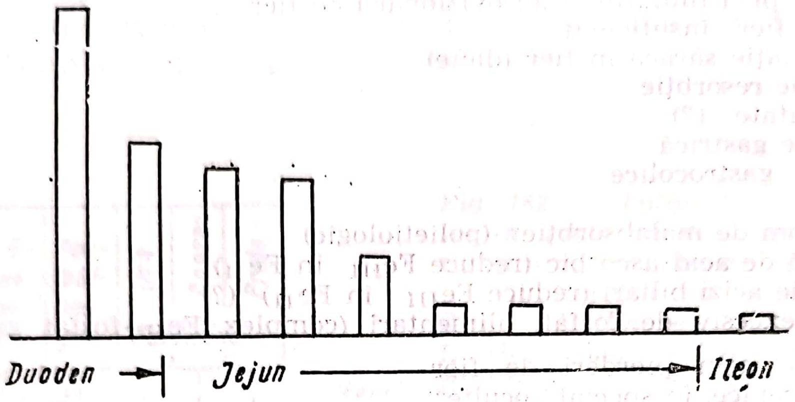


Fig. 183. — Resorbția fierului în diversele segmente ale tractului gastrointestinal (după *Brown* și *Justus*).

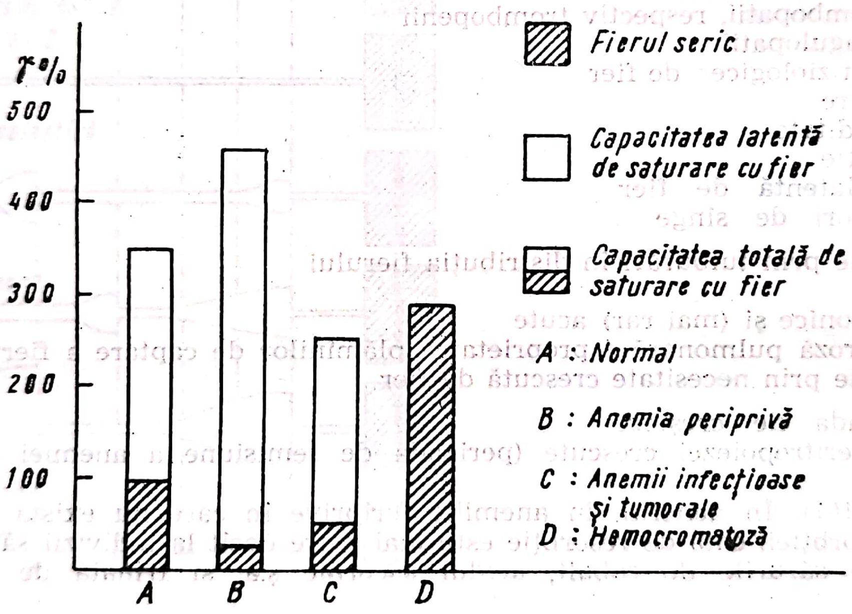


Fig. 184. — Raportul dintre fierul seric (capacitatea de saturare cu fier a serului) și *capacitatea* (nesaturată) *latentă de saturare cu fier a serului.* În anemiile feriprive (B) capacitatea totală de saturare cu fier este crescută, iar porțiunea saturată este micșorată în mod absolut (în comparație cu A), nu numai relativ. În anemia infecțioasă și tumorală, capacitatea totală de saturare cu fier este micșorată iar raportul dintre porțiunea saturată și cea nesaturată este aproape normal. (Din : *Begemann, H., H.-G. Harwerth :* Praktische Hämatologie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1961).

Eliminarea minimală de fier (sub 1 mg/24 de ore) (18, 76) se face preponderent prin fecale și, probabil, prin piele. Ea pare să fie modificată în stările de carență de fier și în anemiile hemolitice cu liberare de fier crescută patologic (fig. 185).

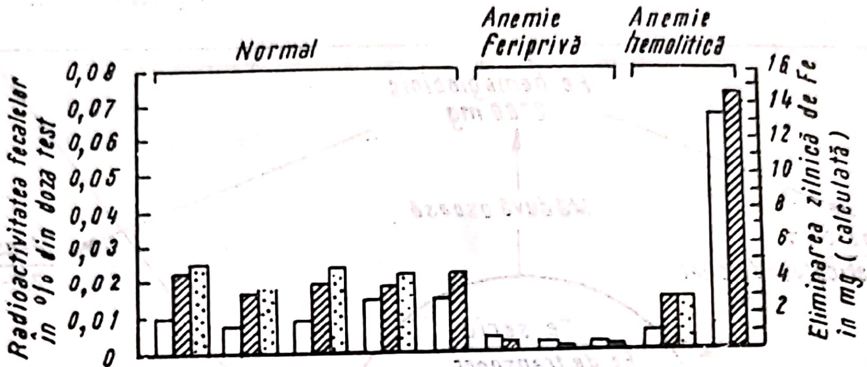


Fig. 185. — Eliminarea fierului în diverse anemii (după *Moore* și *Dubach*). Coloana albă = radioactivitatea fecalelor în % din doza test. Coloana hașurată = eliminarea zilnică de Fe, calculată din Hb. Coloana punctată = eliminarea zilnică de Fe, calculată din stocul total de Fe al corpului.

Cercetările cu radioizotopi (cu ^{59}Fe) au permis o privire mai aprofundată în metabolismul fierului. Cu ajutorul acestora se pot face nu numai aprecieri de ordin cantitativ, ci și precizări în legătură cu principalele schimburi la indivizi sănătoși și în diversele anemii (fig. 186 și 187 ; amănunte vezi la p. 670). Concepțiile actuale referitoare la bilanțul fierului în diversele anemii se bazează în special pe aceste cercetări (86).

Diagnosticul funcțional al anemiilor feriprive și al anemiilor în general este în mod esențial legat de constatările făcute prin metodele cu radioizotopi. Totuși, informații, chiar dacă numai orientative, se pot obține și cu ajutorul unor teste funcționale mai simple.

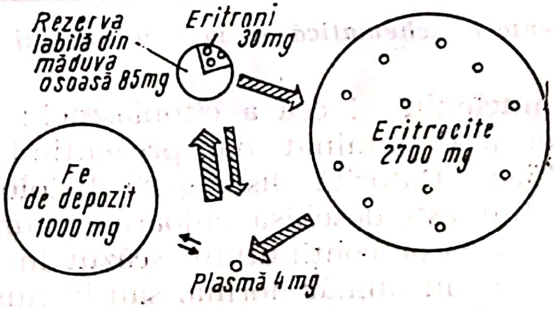


Fig. 186. — Dinamica fierului la individul sănătos. Schimburile principale au loc între măduva osoasă, eritrocite și plasmă (după *Pollycove*).

În primul rînd, unele semne clinice generale indică starea de carență de fier, dar desigur de-abia cînd aceasta este cronică și de grad mai mare. Aceste semne sînt : paloarea pielii și a mucoaselor vizibile, ragade ale comisurilor labiale, regade ale esofagului cu disfagie, tulburări de creștere a unghiilor și părului. Consecutiv unei încărcări insuficiente cu hemoglobină a eritrocitelor, anemia este hipocromă (indice de culoare sub 0,8, respectiv Hb eritrocitară sub 27γγ), se observă anizo- și poikilocitoză; caracteristică este așa-numita formare de anulocite (fig. 188*a*). În măduva osoasă, se constată o proliferare a eritropoiezei cu o disociație între maturizarea nucleului și cea a citoplasmei; eritroblaști cu nucleu picnotic, pe cale de a fi eliminat, dar prezentînd citoplasmă încă policromatofilă (fig. 189*a*). Datorită distrugerii fiziologice reduse a eritrocitelor, culoarea serului este deschisă, culoarea scaunelor este mai deschisă decît normal, corespunzător conținutului scăzut în substanțe pigmentare.

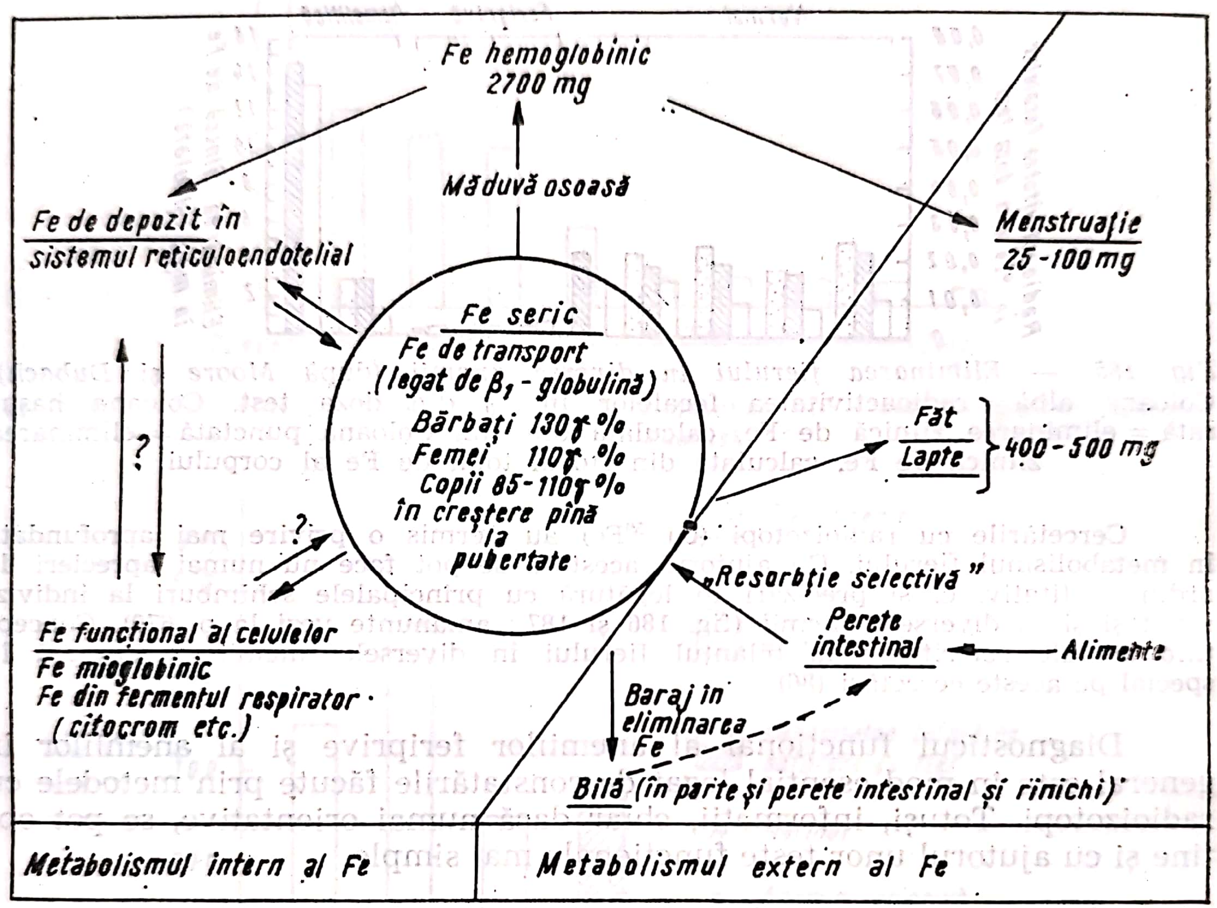

Fe hemoglobinic
2700 mg
Măduvă osoasă
Fe de depozit în
sistemul reticuloendotelial
Menstruație
25-100 mg
Fe seric
Fe de transport
(legat de β1 - globulină)
Bărbați 130γ %
Femei 110γ %
Copii 85-110γ %
în creștere pînă la pubertate
?
?
Făt
Lapte
400-500 mg
„Resorbție selectivă"
Perete intestinal
Alimente
Fe funcțional al celulelor
Fe mioglobinic
Fe din fermentul respirator
(citocrom etc.)
Baraj în eliminarea Fe
Bilă (în parte și perete intestinal și rinichi)
Metabolismul intern al Fe
Metabolismul extern al Fe

Fig. 187. — Reprezentare schematică a metabolismului fierului (după *Schäfer*).

Reticulocitele sînt în număr normal sau în număr ușor crescut; numărul lor crește — cel mai adesea în mică măsură și niciodată în criză, ca în anemia pernicioasă tratată — atunci cînd se face un tratament substitutiv cu fier și în măsura în care acesta este eficient. Este deci vorba de un test funcțional simplu, care însă nu are o mare importanță practică, deoarece numărul reticulocitelor este oricum (chiar dacă numai ușor) crescut, iar tratamentul substitutiv cu fier deseori nu determină o creștere semnificativă. Totuși el este folositor ca investigație orientativă (vezi și fig. 180).

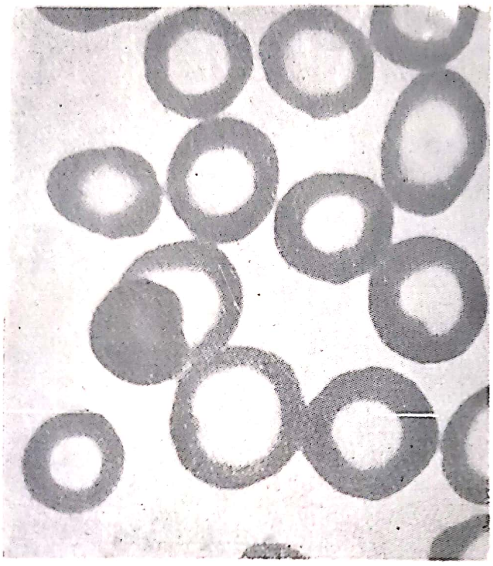


Fig. 188 a. — Eritrocite sărace în hemoglobină în carența de fier (anulocite).

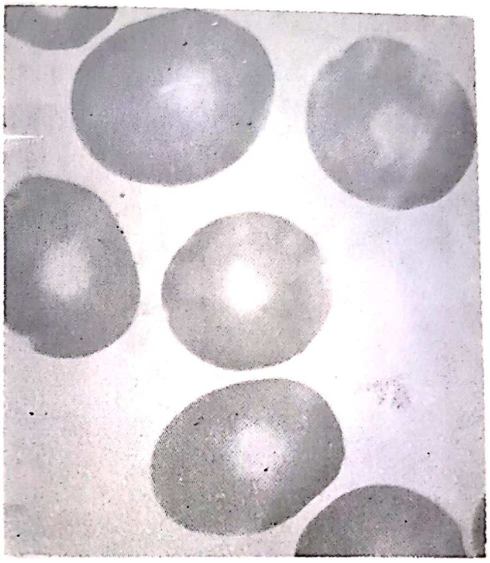


Fig. 188 b. — Eritrocite bogate în hemoglobină în carența de vitamină B_{12} *(megalocite)* (microfotografiile *a* și *b* la aceeași mărire !).

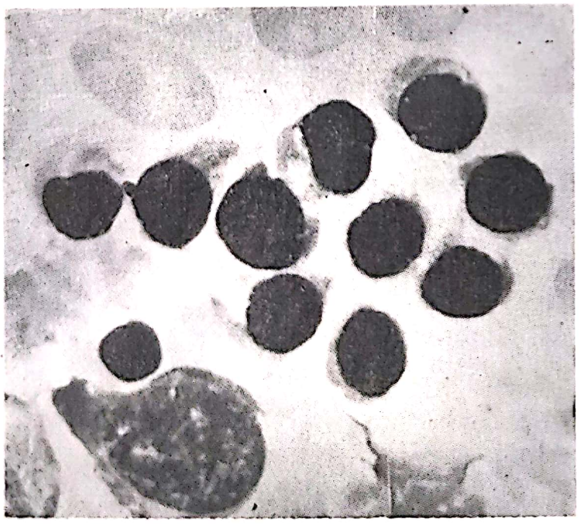


Fig. 189 a. — Celule eritropoietice din măduva osoasă în carența de fier: eritroblaști mici, hipermaturi, cu sinteză hemoglobinică insuficientă.

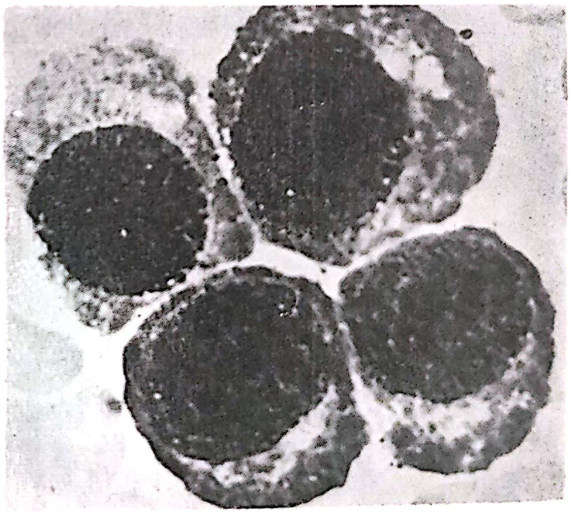


Fig. 189 b. — Dezvoltarea defectuoasă megaloblastică în măduva osoasă în carența de vitamină B_{12} : celule sușe cu maturare frînată, mari, cu sinteza hemoglobinei foarte deficientă (clarificări perinuclare „în seceră" !) (microfotografiile *a* și *b* la aceeași mărire !).

În schimb, de un real folos practic este testul oral de resorbţie a fierului, preconizat de *Heilmeyer* (37).

Se stabileşte, pe nemîncate, nivelul fierului seric (capacitatea de saturare cu fier a serului). În continuare, tot fără ca pacientul să ingere vreun aliment, se administrează oral 200 mg de fier, sub forma unui preparat comercial de sare feroasă. Se dozează fierul seric după 2, 4 și 8 ore (ambulatoriu, după 1 şi 3 ore).

În stările de carenţă de fier, în măsura în care nu există o tulburare a resorbţiei intestinale a fierului, se înregistrează o creştere abruptă, caracteristică, a fierului seric, care, de regulă, este cu atît mai marcată cu cît a fost mai scăzut nivelul iniţial, adică cu cît este mai accentuată carenţa de fier (fig. 190). Creşterea fierului seric nu are loc dacă starea de carenţă este datorată unei tulburări a resorbţiei intestinale a fierului, la fel ca şi în cazul anemiei tumorale şi infecţioase (de regulă, la acestea

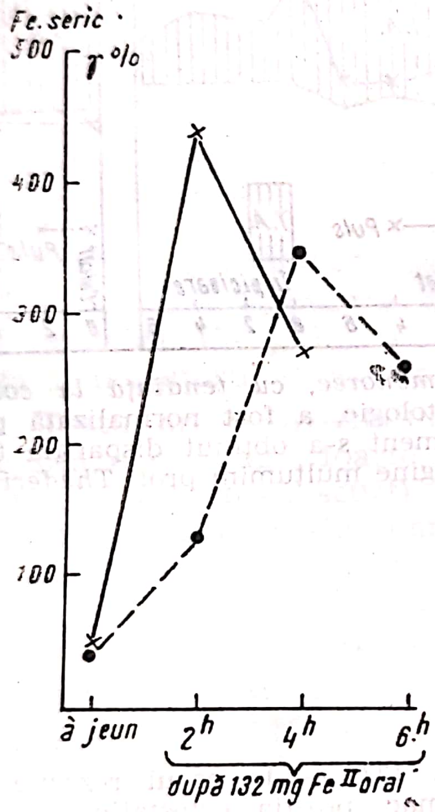


Fig. 190. — Proba de încărcare orală cu fier, cu o reţinere extremă de fier (doi bărbaţi cu sideropenie severă consecutivă unor pierderi de sînge hemoroidale durînd de mai mulţi ani).

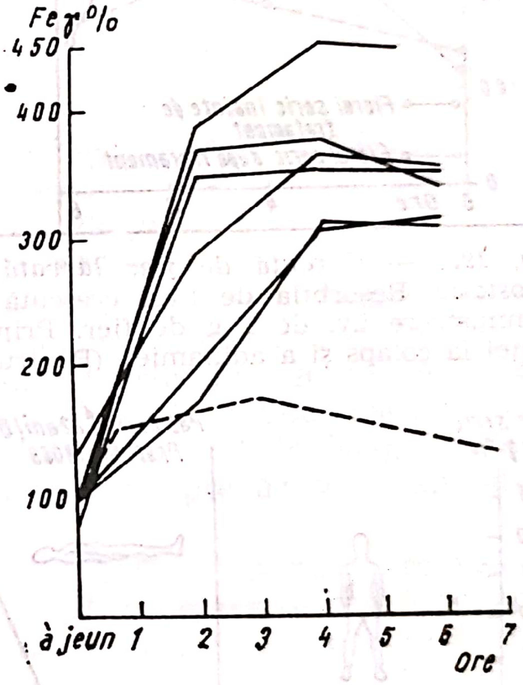


Fig. 191. — Carenţă latentă de fier la donatori de sînge. Deşi valorile pe nemîncate sînt normale, după proba de încărcare orală cu fier se ajunge la o accentuată reţinere resorbtivă a fierului (cercetare făcută cu *Remy* şi *Krüger*). Linia întreruptă reprezintă valorile medii, din aceeaşi cercetare, constatate la 40 de indivizi normali (după *Jasiński* şi *Roth*).

nivelul inițial este mai înalt) (vezi p. 697). Testul nu indică decît starea de carență de fier; acesteia trebuie precizată anamnestic și cu ajutorul altor metode de cercetare clinică (tabelul LXXXI).

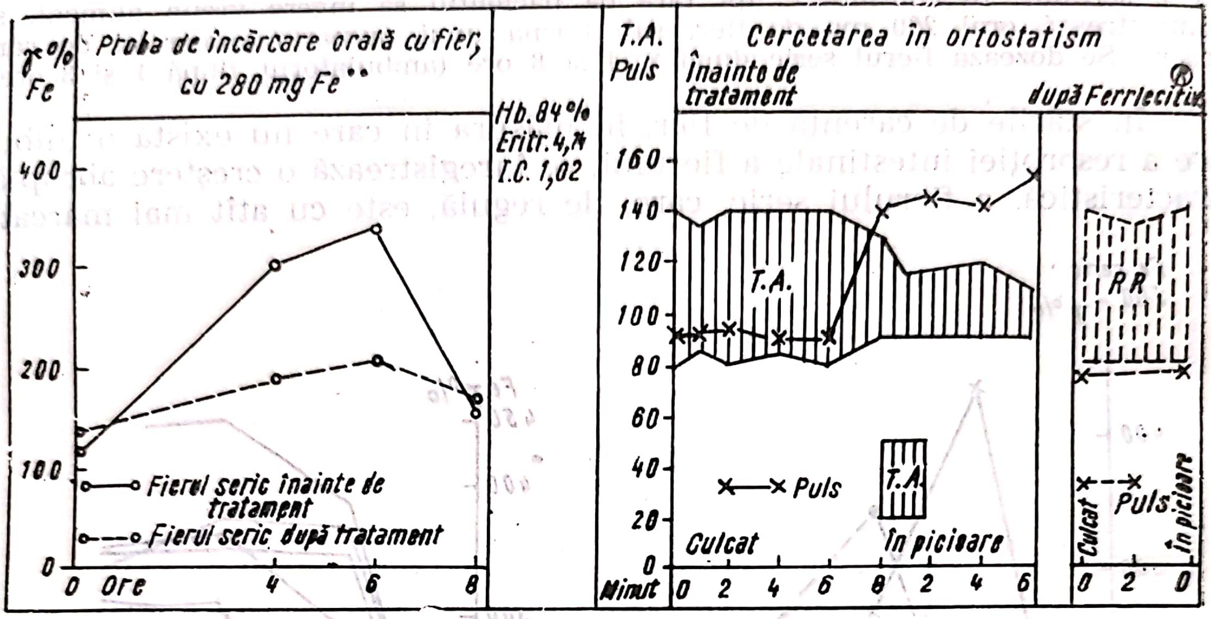


Fig. 192. — Carență de fier larvată, prin hipermenoree, cu tendință la colaps ortostatic. Resorbția de fier, crescută în mod patologic, a fost normalizată prin administrare i.v. de 1 g de fier. Prin acest tratament s-a obținut dispariția tendinței la colaps și a adinamiei. (Pentru această imagine mulțumim prof. *Thedering*).

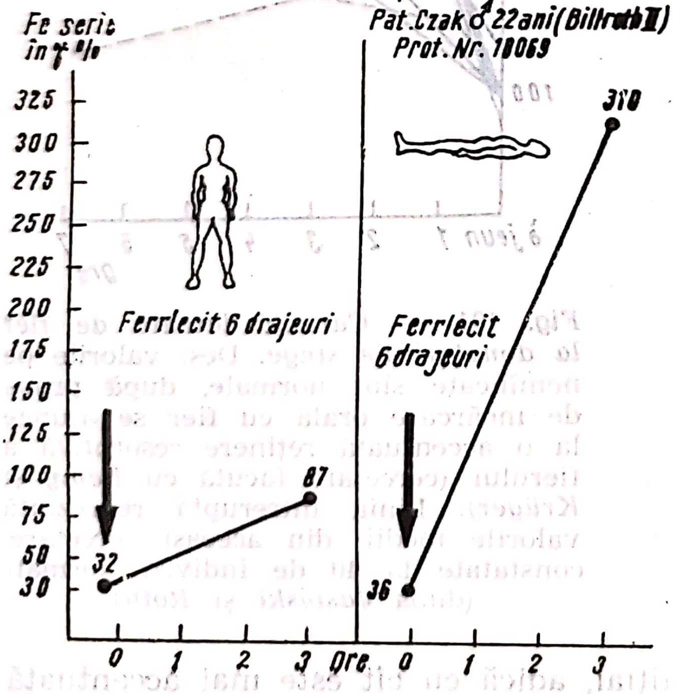


Fig. 193. — În cazul rezecției de stomac, poziția ortostatică are un efect asemănător carenței, datorită trecerii rapide a preparatului de fier în segmentele mai distale ale intestinului subțire. La bolnavul în poziție culcată, în condiții egale în rest, resorbția fierului decurge optim (după *Goldeck* și *Gadermann*).

Cu ajutorul testului oral de resorbție a fierului se pot evidenția nu numai stările de carență de fier manifestate prin anemie, ci și carența latentă, ca, de exemplu, la donatorii de sînge (fig. 191) sau la femeile cu hipermenoree (fig. 192). La cei cu stomac rezecat trebuie luate măsuri de precauție speciale, pentru a se evita rezultate fals-negative (fig. 193).

Dacă, clinic, există suspiciunea de anemie feriprivă, iar testul oral de resorbție a fierului dă o curbă plată, atipică, este necesar să se excludă sau să se demonstreze existența unei tulburări de resorbție intestinală a fierului. În acest scop, se poate practica testul de resorbție a ^{59}Fe (mai precis : testul de eliminare prin fecale).

Se administrează oral o cantitate precisă de fier marcat radioactiv (aproximativ 10 µCi de ^{59}Fe), cu adaos de 200 mg acid ascorbic. Se măsoară radioactivitatea fecalelor în cele 4 zile următoare și se stabilește cantitatea de ^{59}Fe eliminată, în comparație cu activitatea totală a dozei administrate. În mod normal, se resorb 10—15%, iar restul apare în fecale. În stările de carență de fier cu resorbție intestinală netulburată, cantitatea resorbită (^{59}Fe) este mai mare, iar eliminarea corespunzător mai scăzută. Dacă există o tulburare în resorbția fierului, cantitatea resorbită este scăzută sub valorile normale, iar eliminarea prin scaune a ^{59}Fe este semnificativ mai mare decît la sănătoși și mai ales în comparație cu cea din anemiile prin pierdere de fier.

Testul de eliminare prin scaun — dacă arată un rezultat patologic — arată o tulburare în resorbția fierului, fără însă să poată preciza cauza ei. Ca și în cazul testului oral de resorbție, aceasta trebuie căutată cu ajutorul altor metode clinice de cercetare.

Testul are dezavantajul de a fi dependent de diverși factori exogeni (necesită o colectare foarte exactă a fecalelor ; intervalul de măsurare, de 4 zile, este prea scurt) și dă rezultate foarte divergente. Pe cercetările referitoare la eliminarea ^{59}Fe se poate conta numai dacă se folosesc aparatele de măsurare pentru corpul întreg *(whole body counter)*, ceea ce nu este realizabil decît în cîteva institute prevăzute cu aparatură și cu personal corespunzător.

Determinarea capacității de saturare cu fier a serului are valoare diagnostică (fig. 184) și poate fi folosită și în diagnosticul funcțional, după substituirea fierului în cercetarea de control. Cercetarea se face cu ^{59}Fe sau cu procedeul preconizat de *Ramsey* (81).

Măsurarea capacității de saturare cu fier a serului cu ^{59}Fe : se amestecă o probă de ser cu ^{59}Fe, într-o proporție care să asigure saturarea întregii cantități de β_1-globulină existentă. Această globulină purtătoare de fier este precipitată prin adăugarea unei soluții saturate de sulfat de amoniu. Dozarea radioactivității aflate în supranatant se face prin comparare cu standardul mediu al capacității libere de legare a fierului. Prin stabilirea concomitentă a fierului seric, adică a capacității latente de saturare cu fier a serului (metoda *Heilmeyer* și *Plötner*) (44) se determină capacitatea totală de saturare cu fier a serului (fig. 184).

Măsurarea microchimică a capacității latente și totale de saturare cu fier a serului după *Ramsey*, modificată de *Neth* și colab. (81) : 1) clorură de fier (III) în HCl n/200, 500 γ/100 ml ; 2) carbonat de magneziu p.a. ca substanță ; 3) toți reactivii necesari pentru dozarea fierului seric.

La 0,2 ml ser se adaugă 0,4 ml din soluția 1 (corespunde la 100 γ fier pentru 100 ml ser). După ce se agită timp de 5 minute, se adaugă 40 mg carbonat de magneziu, se agită din nou și, final, se centrifughează la 17 000 turații, timp de 1 minut. Soluția supranatantă trebuie să fie perfect clară.

Măsurarea microchimică a fierului seric după *Neth* și colab. (82). Evaluare: extincție × 730 (factor) = γ fier/100 ml probă. Datorită diluării serului la 1/3, factorul trebuie multiplicat cu 3. În felul acesta se află capacitatea totală de a lega fierul, în γ/100 ml ser.

Cu aceste teste și cercetări se epuizează, de regulă, constatările de diagnostic funcțional din stările de carență de fier. Concluzii mai aprofundate se pot obține prin cercetări de dinamică a ^{59}Fe.

Serul prelevat steril (aproximativ 20 ml) se amestecă cu o cantitate precisă de ^{59}Fe (10—20 μCi), se incubează 30 de minute la 37° și se reinjectează. Se dozează radioactivitatea ^{59}Fe în probe prelevate din oră în oră, la început, apoi o dată pe zi. Concomitent se fac măsurători la suprafață, deasupra osului sacrum și a splinei, cu ajutorul unui contor de scintilații mobil. Prima cercetare furnizează informații în legătură cu ieșirea din și cu reintrarea în torentul sanguin a ^{59}Fe, iar partea a doua a cercetării arată apariția (depozitarea în celule) ^{59}Fe în aceste organe ori segmente de organ, sau parcurgerea lor de către eritrocitele marcate cu ^{59}Fe. Osul sacrum servește ca reprezentant pentru întreaga măduvă hematopoietică, la acest nivel condițiile fiind cele mai favorabile pentru măsurători.

Studiile cu ^{59}Fe dau — în anumite limite — informații referitoare la producția de eritrocite, sub aspect cantitativ, cît și calitativ (de exemplu, tulburări de înglobare a fierului în moleculele de hem). Distrugerea se apreciază cu ajutorul cromului marcat radioactiv (^{51}Cr), de deosebită importanță, prin consecințele terapeutice, fiind stabilirea rapoartelor splină-ficat. În cadrul metodei simultane (88), se folosesc, concomitent, ambele metode (pentru metoda cu ^{51}Cr, vezi p. 687). Durata medie de viață a eritrocitelor, precum și — în anumite limite — raportul splină-ficat pot fi precizate și cu ^{59}Fe (amănunte în *Pollycove*) (86).

În cele ce urmează rezultatele vor fi numai schițate. La sănătoși (fig. 194), ^{59}Fe injectat se deplasează foarte rapid din ser în măduva osoasă, principalul lui loc de utilizare fiziologică, și, corespunzător, radioactivitatea scade abrupt în probele de ser recoltate din oră în oră și apoi zilnic (fig. 194 *a*). Prăbușirea nivelului de radioactivitate este întîrziată cu aproximativ 2 zile, deoarece între fierul din măduva osoasă și fierul seric, la fel ca între fierul de depozit și fierul seric (vezi fig. 186) are loc un schimb fiziologic: ^{59}Fe părăsește serul, dar apoi reintră din nou în ser. Din rezultatele acestor măsurători se poate deduce, prin calcul, circulația *(turnover)* fierului seric și se pot trage concluzii în legătură cu sinteza zilnică de hemoglobină. În mod normal, pentru sinteza Hb se folosesc zilnic 20—30 mg fier. Din raportul dintre sinteza zilnică de Hb și cantitatea totală de Hb din organism se deduce durata medie de viață a eritrocitelor.

^{59}Fe migrat în țesutul hemoformator este inclus în molecula de Hb și apare în eritrocitele din sîngele periferic, care acum sînt marcate radioactiv. Prelevările de sînge permit măsurarea nu numai a radioactivității din ser (vezi mai sus), ci și a celei din eritrocite. Aceasta din urmă crește mai ales din ziua a 4-a (fig. 194 *b*). După 8—10 zile, 85—100% din doza de ^{59}Fe administrată se găsește din nou în periferie, inclusă în eritrocitele circulante.

Din rata de dispariție a ^{59}Fe din plasmă (fig. 194 *a*) și de reapariție a lui în eritrocite (fig. 194 *b*) se poate calcula „timpul de hemoglobinizare“ (86) (normal 1,0—1,6 zile). Abaterile de la normal indică o posibilă tulburare calitativă a eritropoiezei.

Din emigrarea ^{59}Fe din plasmă nu se poate deduce dacă fierul s-a mutat în măduva osoasă sau dacă a trecut, ca fier de depozit, în splină și ficat, respectiv pentru a fi utilizat în mielopoieza extraosoasă localizată în aceste organe. Apariția în eritrocitele circulante a 80—100% din doza de fier administrată atestă folosirea fiziologică a fierului, dar nu dă nici o indicație în legătură cu sediul eritropoiezei.

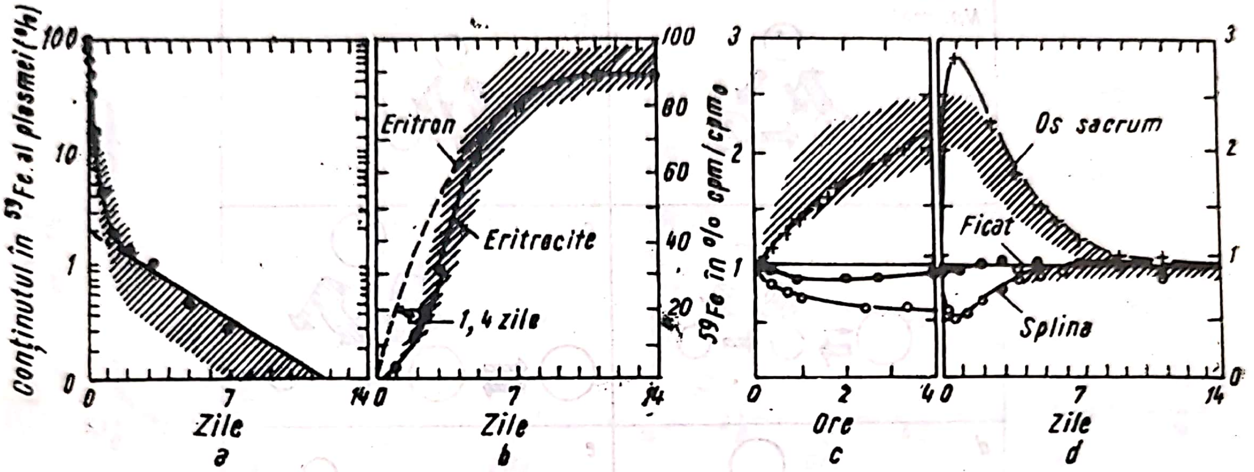


Fig. 194. — Dinamica fierului la sănătoși. Amănunte vezi în text. Porțiunile hașurate reprezintă dispersia valorilor normale. Acest model grafic va fi folosit în tot ce se va expune mai departe în legătură cu cercetările cu ^{59}Fe (după *Pollycove*).

Acesta poate fi precizat prin măsurarea radioactivității la suprafață, valoarea inițială fiind considerată = 100 (linia 0). La sănătoși se constată o creștere abruptă a radioactivității deasupra osului sacrum, ca o consecință a unei dirijări topice corecte a ^{59}Fe, la locul lui principal de folosire, măduva osoasă (fig. 194 *c*). În zilele următoare radioactivitatea scade, căci ^{59}Fe, acum inclus în molecula de Hb, părăsește din nou măduva osoasă (fig. 194 *d*). Corespunzător, crește radioactivitatea în eritrocitele circulante (fig. 194 *b*).

Radioactivitatea (numărul de impulsuri) deasupra splinei și ficatului rămîne joasă, interschimburile între ^{59}Fe de depozit și cel seric fiind cantitativ fără importanță.

Pentru un individ sănătos — de exemplu — *Pollycove* (87) dă următoarele valori cantitative, în ceea ce privește dinamica fierului (vezi și fig. 186):

Emigrarea fierului din plasmă:	35 mg/24 ore
din care: în rezerva labilă a eritropoiezei	32 mg/24 ore
în depozite	1 mg/24 ore
în lichidul extracelular	1 mg/24 ore
excreție, respectiv pierderi	1 mg/24 ore
Intrarea fierului în plasmă:	35 mg/24 ore
din care: din eritrocite	21 mg/24 ore
din depozite	1 mg/24 ore
din lichidul extracelular	1 mg/24 ore
resorbție	1 mg/24 ore
din rezerva labilă a eritropoiezei	11 mg/24 ore

Cu ajutorul cercetărilor cu ^{59}Fe se pot preciza modificările dinamicii fierului în diversele anemii (fig. 195), care corelate cu celelalte constatări au o mare valoare diagnostică. Anemiile feriprive (fig. 196)

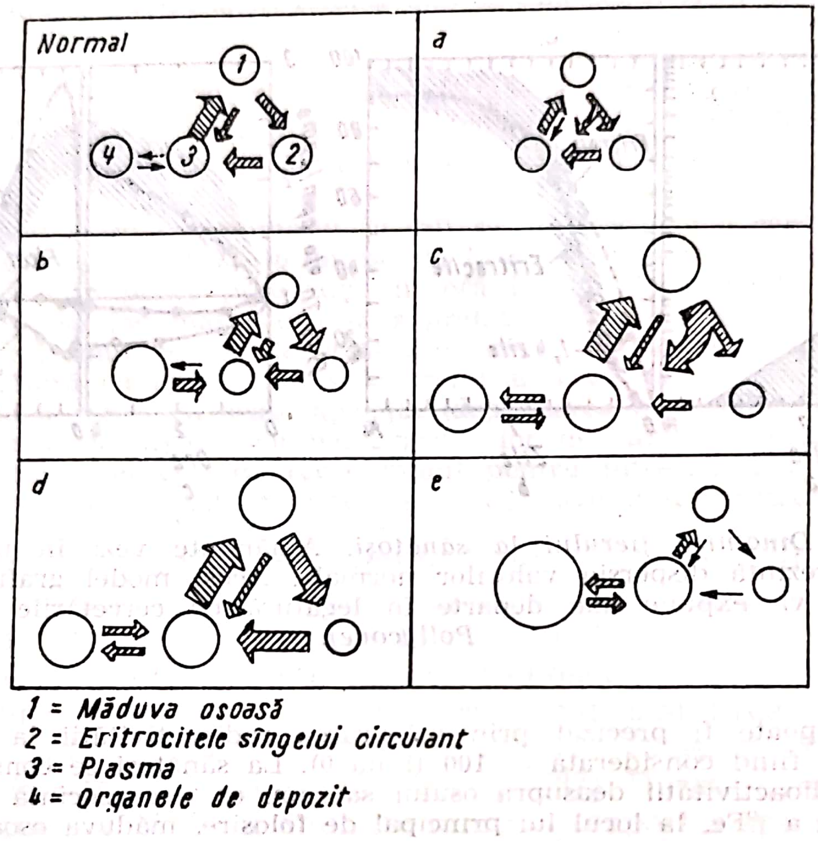


Fig. 195. — Dinamica fierului în diverse forme de anemie (după *Pollycove*). *a* — În anemia feriprivă nu mai există, practic, la dispoziţie fier de depozit. Desfăşurarea schimburilor se face în cadrul unui disponibil redus, în general, de fier mobil între măduva osoasă, eritrocitele circulante şi ser, în condiţiile scăderii fluxului seric. În hemoliză, intrarea în plasmă a ^{59}Fe (săgeata cudată, în partea dreaptă a figurii). *b* — În hemoragia masivă, depozitele de fier sînt mobilizate; pătrundere masivă de Fe în măduva osoasă şi de acolo (ca fier hemoglobinic în eritrocite) în periferie. *c.* — Anemie pernicioasă: pătrundere sporită de fier plasmatic în măduva osoasă, concomitent cu un flux retrograd intensificat (echilibru). Prin hemoliză, o sporire marcată a pătrunderii de fier în ser (în faza de decompensare, nivel feric ridicat în ser — săgeata cudată). Volumul eritrocitar micşorat. *d* — În anemia hemolitică, disponibilul de fier mobil este crescut, volumul eritropoiezei mărit, volumul eritrocitar este totuşi micşorat consecutiv hemolizei. Schimburile fiziologice sînt în totalitate forţate. *e* — Anemie hipoplastică: reducerea eritropoiezei (pînă la aplazie), schimburile fiziologice se produc ca o imagine în oglindă a celor din anemia hemolitică, la un nivel jos. Intensificarea schimburilor de fier între depozite şi ser.

nu reprezintă, bineînţeles, o indicaţie absolută pentru aplicarea unei cercetări cu ^{59}Fe a dinamicii fierului, avînd în vedere că diagnosticul lor funcţional poate fi precizat cu ajutorul metodelor-test amintite. Cercetările cu ^{59}Fe rămîn indicate pentru anumite probleme speciale.

Anemii sideroacrestice

Formele idiopatice (anemia hipocromă sideroacrestică ereditară, ca și anemia refractară sideroblastică dobîndită) (38) și formele simptomatice (anemia din intoxicația cu plumb, anemia după tratament cu HIN prin carență de piridoxină, precum și talasemia) au în comun o tulburare în utilizarea fierului (fig. 197). Consecința morfologică a acestei — cel mai frecvent — blocări a legăturii dintre protoporfirină și fier (vezi fig. 182) este înmulțirea sideroblaștilor și siderocitelor în măduva osoasă (fig. 198).

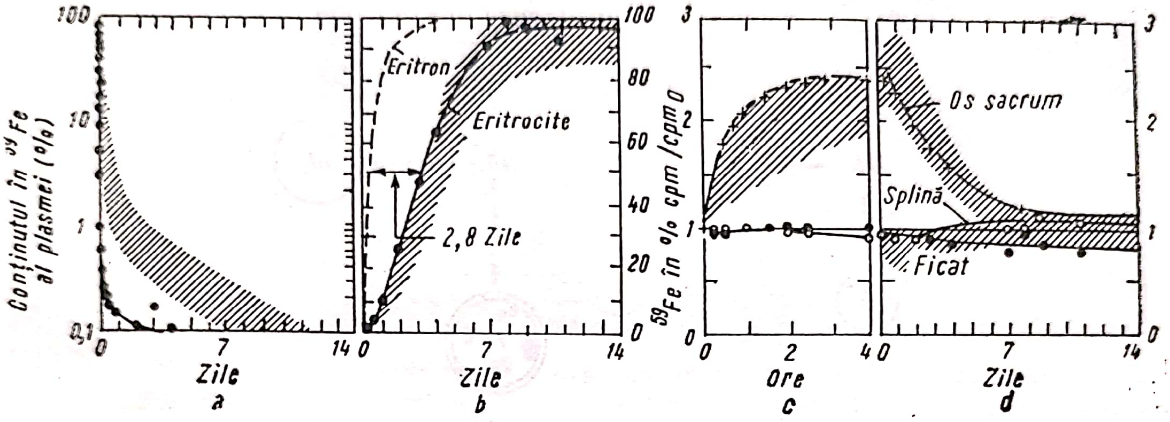


Fig. 196. — Dinamica fierului în anemia feriprivă. Viteza de emigrare a ^{59}Fe din plasmă este foarte mult accelerată *(a)*. Doza-test injectată este inclusă practic în proporție de 100% în eritrocite, care apar la periferie *(b)*. Acumularea de fier la nivelul măduvei osoase (în sacrum) ; (c) este accelerată. Spre deosebire de ceea ce se întîmplă la omul sănătos, ^{59}Fe inclus în molecula de Hb este rapid îndepărtat din măduva osoasă *(d)*, ca expresie a tendinței de compensare. Curba discontinuă din fig. 196 *b* arată acumularea de ^{59}Fe în măduva osoasă. Diferența de timp pînă la apariția radioactivității în eritrocitele sîngelui periferic reprezintă timpul de hemoglobinizare, care în aceste observații este prelungit pînă la 2,8 zile (amănunte vezi la *Pollycove*) (86).

Folositoare pentru diagnosticul diferențial și pentru diagnosticul funcțional este reacția cu sulfură de argint (TIMM), modificată de *Neth* (80). Această metodă de identificare citochimică pentru fierul nehemoglobinic este mult mai sensibilă decît reacția cu albastru de Berlin. Ea permite demonstrarea particulelor de fier pînă la o mărire finală de 100 000 : 1. În mod normal, se constată granule de fier, în pînă la 100% din eritroblaștii bazofili ai măduvei osoase. Aceste granule lipsesc sau sînt foarte mult reduse în anemia feriprivă veritabilă și severă. În așa-numitele anemii pseudoferiprive, care au la bază o tulburare în distribuție (vezi „Anemiile tumorale și infecțioase“, p. 697), se găsește fier nehemoglobinic nu numai în eritroblaștii bazofili, ci — cu frecvență mare (pînă la 80%) — și în eritroblaștii policromatofili și oxifili. În tulburările de utilizare a fierului — anemiile sideroacrestice — situația este similară, dar, în plus, ca expresie a supraîncărcării cu fier, și eritrocitele mature conțin fine granule de fier. Anemiile feriprive tratate arată, chiar după un tratament de scurtă durată, o normalizare a granulației de fier în eritroblaştii bazofili (79).

Cercetările de dinamică a fierului arată o scădere a ratei de includere în eritrocitele circulante (fig. 199), în timp ce ritmul impulsurilor deasupra organelor de depozit este puternic crescut (fig. 200), ceea ce corespunde, în preparatele biopsice, unei hemosideroze masive.

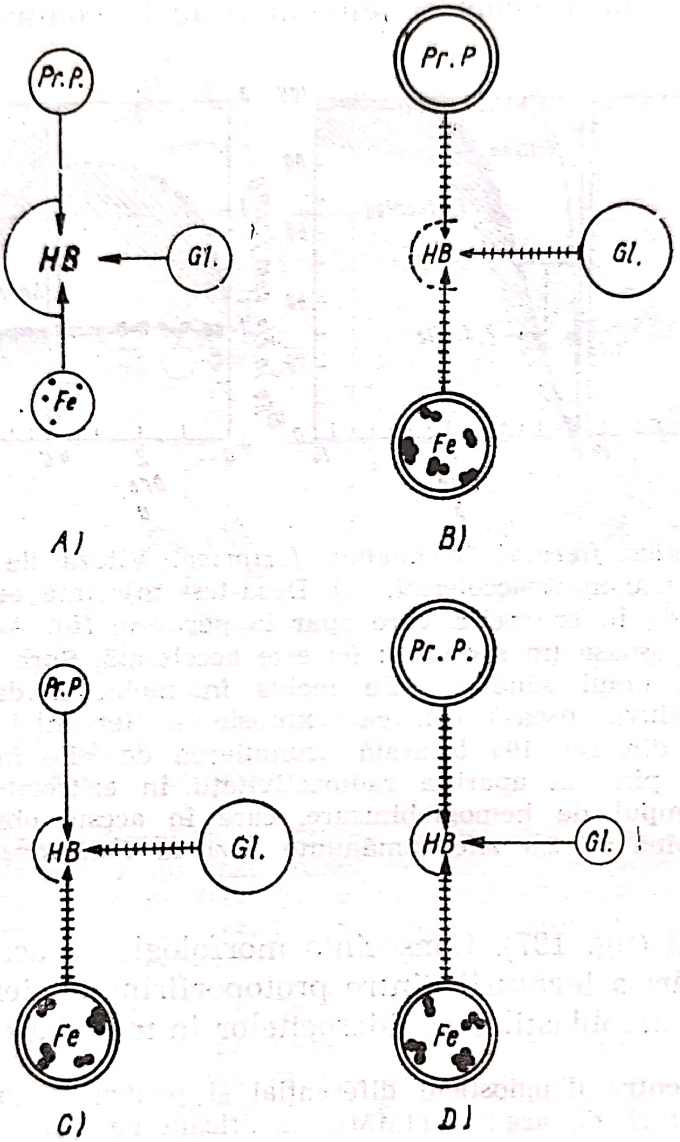


Fig. 197. — Modalitățile patogenice posibile ale tulburării sideroacrestice. **A** — Relațiile fiziologice. Fierul (Fe), protoporfirina (Pr.P.) și globina (Gl) stau la dispoziție în cantități aproximativ stoichiometrice şi sînt folosite (globina ?) aproape cantitativ pentru sinteza Hb. *B* — Unirea fierului cu protoporfirina este tulburată. Sporirea porfirinei eritrocitae și a fierului în celule (se întîmplă în: anemia refractară sideroblastică, în intoxicația cu HIN, intoxicația cu plumb). *C* — Tulburarea sintezei protoporfirinei și prin aceasta eliberare → preluare întîrziată, în cazul unor solicitări crescute [anemia prin carență de piridoxină, anemia hipocromă sideroacrestică ereditară (?)]. *D* — folosirea insuficientă a protoporfirinei şi fierului, consecutiv existenței posibile a unei tulburări în sinteza globinei (talasemie). (Din: *Heilmeyer, L., R. Clotten, L. Heilmeyer:* Die Störungen der Bluthämsynthese. Thieme, Stuttgart, 1964).

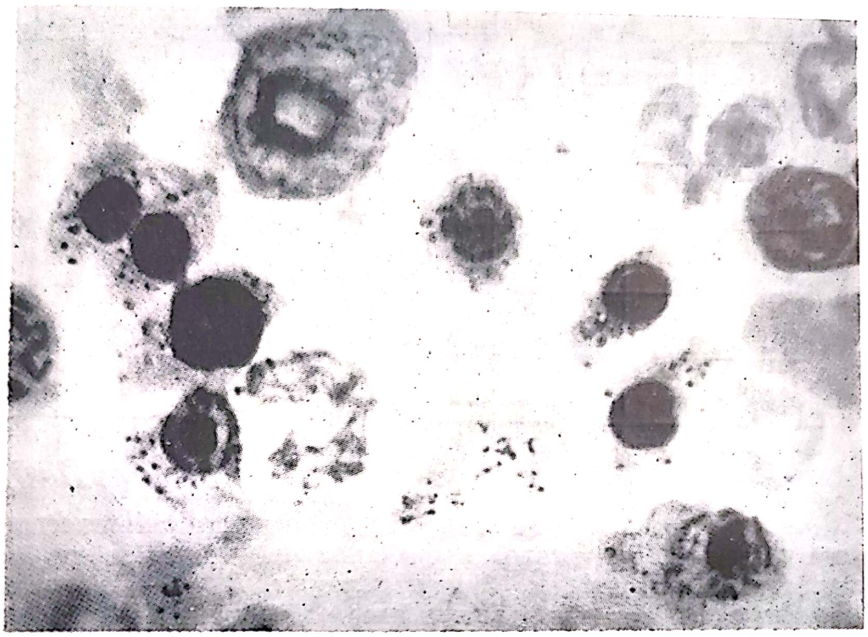


Fig. 198. — Sideroblaşti cu granule mari din măduva sternală în anemia sideroblastică (din : *Heilmeyer L., R. Clotten, L. Heilmeyer :* Die Störungen der Bluthämsynthese. Theme, Stuttgart, 1964).

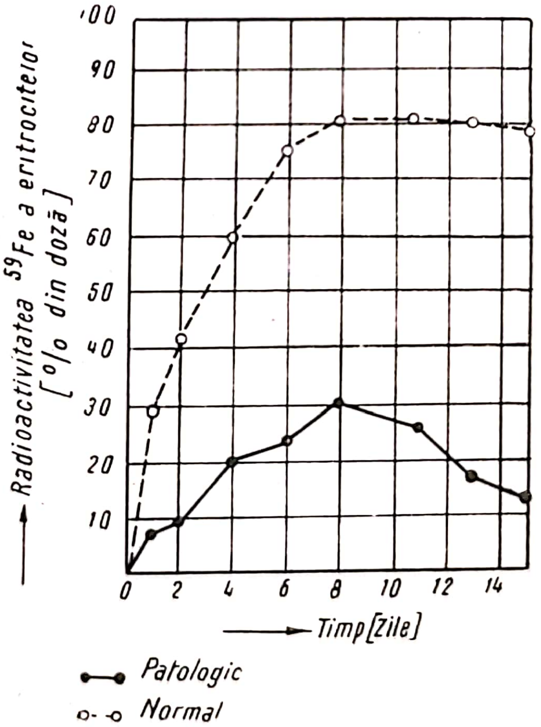


Fig. 199. — Apariţia întîrziată în sîngele circulant a eritrocitelor marcate cu ^{59}Fe, în anemia ereditară sideroacrestică (din : *Heilmeyer L., R. Clotten, L. Heilmeyer :* Die Störungen der Bluthämsynthese. Thieme, Stuttgart 1964).

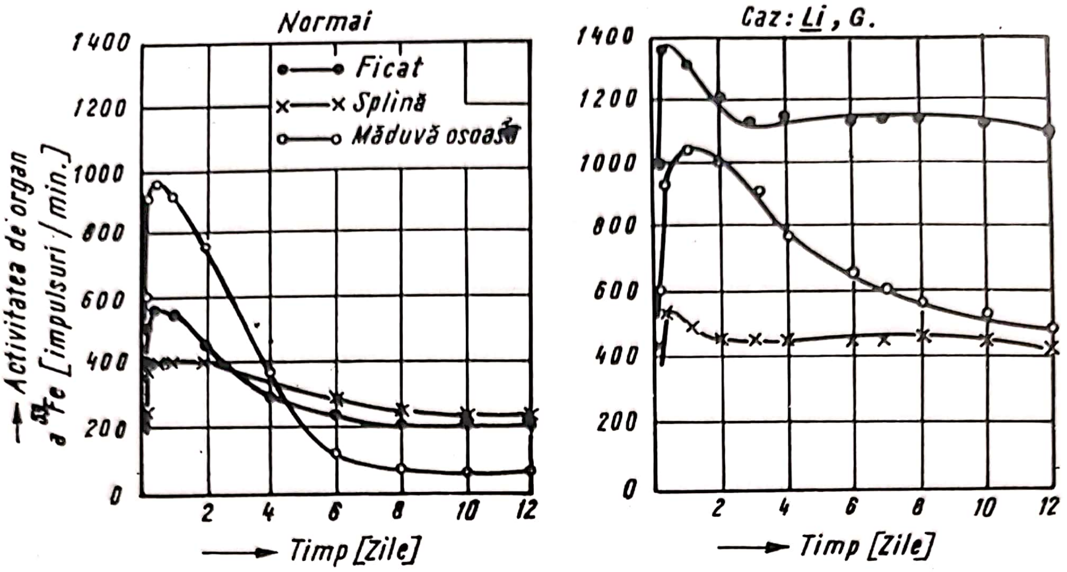


Fig. 200. — Masivă trecere a ^{59}*Fe în ficat în anemia sideroacrestică ereditară.* Ieșire întîrziată din măduva osoasă consecutiv tulburării în utilizarea fierului. Activitate scăzută deasupra splinei (din : *Heilmeyer, L., R. Clotten, L. Heilmeyer :* Die Störungen der Bluthämsynthese. Thieme, Stuttgart 1964).

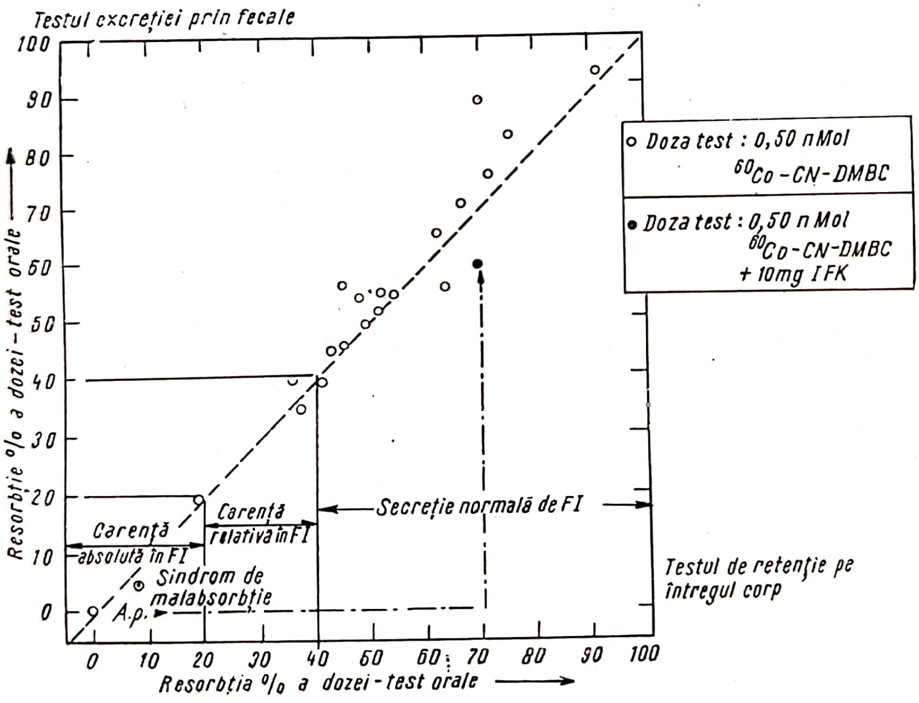


Fig. 201. — Rezultatele testului de resorbție-retenție pe întregul corp, cu ^{60}*Co-vitamină* B_{12} *și a testului de resorbție-excreție prin fecale cu* ^{60}*Co-vitamină* B_{12}. Pacienții cu secreție normală de factor intrinsec resorb mai mult de 40% din doza-test orală. Cercetarea foarte exactă, prin testul de retenție pe întregul corp, permite delimitarea unui deficit relativ în factor intrinsec (20—40% din doza-test), ca de exemplu la cei cu stomac rezecat, față de un deficit absolut în factor intrinsec (sub 20% din doza-test). Este de reținut (—.—.—.) normalizarea resorbției la un bolnav cu deficit absolut în factor intrinsec, după adăugarea a 10 mg factor intrinsec. În sindromul de malabsorbție nu survine normalizarea după adaos de factor intrinsec, deoarece nu este vorba de o lipsă, ci de faptul că complexul factor intrinsec-vitamină B_{12} nu se poate resorbi (după *Heinrich* și *Gabbe*).

Diagnosticul diferențial al anemiilor sideroacrestice idiopatice și simptomatice este de ordin biochimic (cercetări asupra sintezei hemului; electroforeza hemoglobinei — vezi *Heilmeyer* și colab.) (42). El nu poate fi expus în amănunt, aici.

Anemii prin carență de vitamină B_{12}

Reprezentantul principal a acestor anemii este anemia pernicioasă sau boala Biermer. La baza anemiei perincioase „idiopatice“, ca și a majorității variantelor megaloblastice simptomatice, se află o tulburare de resorbție a vitaminei B_{12}.

Principiul patogenic a fost lămurit de *Castle* cu mult înainte de descoperirea structurii vitaminei B_{12}. El a arătat că pentru resorbția vitaminei B_{12} („factor extrinsec“) este necesară o substanță („factor intrinsec“) produsă de mucoasa stomacului. Astăzi se știe că, pentru a fi resorbită, vitamina B_{12} trebuie să alcătuiască un complex cu factorul intrinsec. Nu se știe de ce încetează producerea de factor intrinsec (sediul producerii acestui factor: celulele marginale ale glandelor gastrice, în special în regiunea fundică). Vitamina B_{12} resorbită se depozitează în special în ficat.

Dimpotrivă, cauzele tulburărilor simptomatice ale resorbției vitaminei B_{12} sînt în parte cunoscute, ca, de exemplu, după gastrectomie. La tulburări de resorbție a vitaminei B_{12} pot duce nu numai această intervenție chirurgicală — care, prin înlăturarea glandelor gastrice producătoare de factor intrinsec, are drept urmare constituirea unei anemii megaloblastice după cel mai devreme 3 ani și cel mai tîrziu 10 ani —, ci și rezecția subtotală a stomacului și rezecțiile gastrice în general, în special la oameni mai în vîrstă (fig. 201).

Desigur, aceste stări postoperatorii duc relativ mai rar la anemie megaloblastică, avînd în vedere că restul de mucoasă fundică, cu glandele ei producătoare de factor intrinsec, asigură resorbția — chiar dacă diminuată — a vitaminei B_{12} (89).

Același lucru se întîmplă în leziunile postcaustice, dacă o parte din mucoasa fundică a rămas intactă; în cazul unor distrugeri întinse ale mucoasei gastrice, survin însă tulburări de resorbție a vitaminei B_{12}. De asemenea, o diminuare a resorbției de vitamină B_{12}, chiar dacă nu evidențiază clinic, se poate întîlni în gastrita cronică atrofică, dar observațiile (testul Schilling) de acest fel sînt foarte rare (115).

Complexul factor intrinsec-vitamină B_{12} se resoarbe în ileon. Dacă acest segment al tractului gastrointestinal este scos din circuit, ca, de exemplu, în cazul unei fistule gastrocolice sau duodeno- ori jejunocolice, survin tulburări în resorbția vitaminei B_{12}, care totuși, de regulă, pot fi compensate timp îndelungat de rezervele organismului (în special cele din ficat). Dimpotrivă, au importanță practică tulburările de absorbție a vitaminei B_{12} din sprue și din sindromul de malabsorbție în general (65, 92). Pentru tulburările de resorbție a vitaminei B_{12} în carcinomul gastric vezi p. 699.

O formă particulară de stare de carență în vitamină B_{12} o constituie anemia megaloblastică datorită platelminților peștilor, care nu se întîlnește prea frecvent la latitudinea noastră. Peștele de apă dulce (consumat crud) poate infesta organismul omului cu un vierme plat *(Diphyllobotrium latum)*, care reține pentru el cea mai mare parte din vitamina B_{12} adusă prin alimentație, fapt care poate fi demonstrat cu ajutorul vitaminei B_{12} marcată radioactiv. La acești pacienți nu se constată nici o tulburare de resorbție prin lipsa factorului intrinsec și nici o boală a ileonului. După înlăturarea parazitului, bolnavul se vindecă.

Tabelul LXXXII arată o privire de ansamblu asupra stărilor de carență — posibile și importante din punct de vedere practic — în vitamină B_{12}.

TABELUL LXXXII

Patogenia și diagnosticul biochimic al celor mai importante tulburări ale metabolismului vitaminei B_{12} la om

Din: *Heinrich H.C.*: Radio-Vitamin B_{12} in der klinischen Diagnostik. În: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, ediția a 2-a, sub redacția lui *H. Schwiegk*, *F. Turba*, Ed. Springer, Berlin, 1961)

Vitamina B_{12}	Aport alimentar	Resorbție intestinală fără FI eterolog sau omolog	Resorbție intestinală cu FI eterolog sau omolog	Conținut în ser	Concentrații în organe, respectiv în țesut	Excreție urinară	Simptomatologie clinică de carență în vitamina B_{12}
I. *Oameni sănătoși*	n	n	n	n	n	n	n
II. *Carență nutritivă de vitamină B_{12}*							
— moderată (alimentație insuficientă, respectiv defectuoasă, vegetarieni)	n/—	n	n	n/—	(n/—)	(n/—)	n/+
— accentuată („Vegans”)	—/——	n	n	—/——	(—/——)	(—/——)	n/++
III. *Absența, respectiv insuficiența factorului intrinsec*							
a) *Urmare a atrofiei mucoasei corpului și fundice*							
Anemie pernicioasă genuină							
decompensată	n	—/——	n	—/——	—/——	—/——	++
compensată	n	—/——	n	n/——	n/——	n/——	n/(+)
refractară față de FI eterolog	n	—/——	—/——	n/——		n/——	+/++
(*Anemii megaloblastice prin lipsă de acid folic*, tropicale, de graviditate, puerperale, nutritive)	n	n	n	n	n	n	n
Boală spinală funiculară							
decompensată (± anemie pernicioasă)	n	—/——	n	—/——	—/——	—/——	++
compensată	n	—/——	n	n/——	n/——	n/——	n/(+)
(*Mielopatii neclare*,							
exemplu: scleroze multiple	n	n	n	n/—		n/—	n
exemplu: varicosis spinalis)	n	n	n	n		n	n
b) *Urmare a gastrectomiei*							
totală (2—8 ani după operație)	n	—/——	n	—/——	—/——	—/——	+/++
subtotală	n	n/—	n	n/—	(n/—)	n/—	n/+
Billroth I și II	n	n	n	n	(n)	n	n
IV. *Tulburarea fixării mucoase a complexului B_{12}—FI*							
a) *În leziuni anatomice și malformații ale intestinului subțire (floră intestinală patologică?)*							
(rezecții, duplicații, stricturi, anastomoze și diverticuloze)	n	n/——	n/——	n/——	(n/—)	n/——	n/++
după chimioterapie, la ileon intact	n	n/(—)	n/(—)				
b) *În parazitoze ale intestinului subțire* (*botriocefal*)							
înainte de eliminarea viermilor	n	n/——	n/—	n/——	(n/—)	(n/—)	n/++
după eliminarea viermilor	n	n	n	n	(n)	n	n

V. *Tulburarea permeabilităţii mucoasei pentru vitamina B_{12}* (blocarea resorbţiei ± FI)							
Spruc idiopatic	n	−/− −	−/− −	−/− −	−/− −	−/− −	(n)/+ +
Spruc tropical	n	n/−	n/−	n/−		n/(−)	n
Spruc simptomatic după enterite cronice şi modificări anatomice ale intestinului	n	n/− −	n/− −	n/− −		n/− −	n/+
Steatoree idiopatică (a adulţilor)	n	n/−	n/−	n/−			n/ (+)
Celiachie (a copiilor)	n	−/− −	−/− −	(n)/− −	(n)/− −		n/+ +
Localizare intestinală în: erythematodes, sclerodermie, micozis fungoid, xantomatoze, tuberculoza ganglionilor mezenterici (în parte cu spruc simptomatic)	n	n/−	n/−	n/−		n/−	n/(+)
VI. *Lipsuri ale mucoasei resorbante a intestinului subţire* (rezecţii ale intestinului subţire, în special ileale)	n	−/− −	−/− −	−/− −	−	−/− −	+/+ +
VII. *Necesitate crescută de vitamină B_{12}* (hipovitaminoză B_{12} prin utilizare sporită)							
în *graviditate* şi *lactaţie*	n	n	n	n/−	(n/−)	n/−	n
în *anemii hemolitice*	n	n	n	n/−	(n/−)	n/−	n/(+)
VIII. *Legare intravitală crescută a vitaminei B_{12} de seroproteine* (retenţie)							
Leucemie mieloică cronică							
netratată	n	n	n	+/+ +		(n)/−	n/(+)
după chimio- sau radioterapie	n	n	n	n/(+)		n/+	
(*Leucemie limfatică cronică*)	n	n	n	n/(−)		n/(−)	(+)
Leucemii acute							
mieloică diferenţiată	n	n	n	+/+ +		−/− −	(+)
(limfatică şi monocitară)	n	n	n	n/(−)		n	
Polycythaemia rubra vera							
netratată	n	n	n	+/+ +		((n)/−)	
după tratament cu ^{32}P	n	n	n	n		(n/+)	
(*Limfogranulomatoză*)	n	n	n	n/(−)			
cu afectare hepatică	n	n	n	n/+			
(*Plasmocitom*)	n	n	n	n/(−)		n/(−)	
IX. *Fixare redusă a vitaminei B_{12} în organele de depozit*							
Hepatită virală	n	n	n	+/+ +	−/− −[1]	n/+ +	n/(+)
Ciroză hepatică	n	n	n	n/+	(−)/−[1]	n/(+)	n/(+)
Atrofie hepatică (necroză)	n	n	n	(+)/± +	−/− −[1]	n/+ +	
Metastaze hepatice de carcinom	n	n	n	n/+	n/−[1]	n	n
(*Icter mecanic*)	n	n	n	n	n	n	
(*Icter hemolitic* [utilizare sporită!)	n	n	n	n/−	(n/−)	n/−	

n = normal; − = usor scăzut; − − = mult scăzut;
+ = crescut, respectiv existent; + + = mult crescut, respectiv pronunţat prezent; ( ) = date insuficient verificate.

[1] în ficat.

Vitamina B_{12} nu este necesară numai pentru eritropoieză, ci reprezintă un factor general de creştere celulară, carenţa de vitamină B_{12} manifestîndu-se nu numai printr-o anemie megaloblastică (fig. 202). În concepţia actuală, mecanismul patogenic central în stările de carenţă de vitamină B_{12} constă în tulburarea transformării ARN în ADN. Totuşi, la om, felul în care se desfăşoară aceasta este aproape necunoscut ; în figura 202 este indicat mecanismul probabil. La pacienţii cu anemie pernicioasă, au fost observate, pe lîngă anemie, neutropenii (cu hipersegmentare), trombopenii, tulburări de creştere a părului şi de formare a unghiilor ; ragade la comisurile labiale, glosite (glosita Hunter, astăzi mai rar observată), modificări esofagiene cu disfagie (sindrom Plummer-Vinson), ahilie gastrică (cu atipii ale epiteliului gastric), tulburări funcţionale intestinale şi, mai ales, tulburări nervoase centrale (mieloză funiculară). Acestea din urmă pot să preceadă cu mult manifestarea anemiei (49), dar, de asemenea, pot să lipsească sau să fie slab exprimate chiar cînd anemia este accentuată.

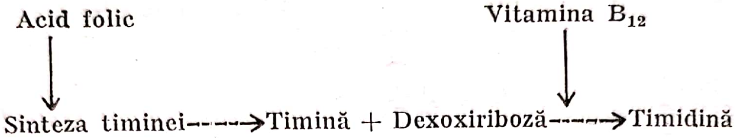


Fig. 202. — Punctele de atac catalitice ale acidului folic şi ale vitaminei B_{12} în sinteza acizilor nucleici (după Heilmeyer).

În tabloul sanguin, pe primul plan se găseşte anemia hipercromă cu megalo-, anizo-, poikilocitoză şi policromazie (fig. 188 *b*), alături de neutropenie cu hipersegmentare şi de trombopenie. Rezistenţa osmotică a megalocitelor este scăzută, iar consecutiv hemolizei se observă creşteri ale bilirubinei (bilirubina indirectă) şi, corespunzător, o coloraţiei închisă a serului, culoare închisă a urinii (urobilinogen crescut) şi a scaunelor (stercobilină crescută) — deci o comportare opusă celei din anemiile feriprive. Consecutiv unei tulburări în utilizarea fierului — nu se găsesc la dispoziţie suficiente molecule de hemoglobină pentru încorporarea fierului — fierul seric este crescut, el scăzînd în timpul remisiunii (sub terapie cu vitamina B_{12}). Avînd în vedere că în remisiune are loc o eritropoieză compensatoare foarte intensă, pentru ca remisiunea să nu stagneze, de la un anumit moment, devine necesară administrarea de fier, în special dacă anemia iniţială a fost accentuată.

Mărimea anormală a eritrocitelor (megalocite) se traduce printr-o „deviere la dreapta“ a curbei Price-Jones. Sub influenţa administrării de vitamină B_{12}, mărimea eritrocitelor se normalizează, curba Price-Jones se deplasează spre stînga, cître valorile normale (fig. 203). Acest fapt constituie un prim test funcţional, simplu, care poate fi folosit pentru diagnostic, dar care, ca importanţă practică, se situează după creşterea numărului reticulocitelor.

Reticulocitele (valori normale 5—15‰) reprezintă eritrocite deosebit de tinere. În anemia pernicioasă netratată, numărul de reticulocite este în limite normale sau — de cele mai multe ori — diminuat. Sub tratament cu vitamină B_{12} apare o creştere a numărului de reticulocite, cel mai adesea în jurul zilei a 5-a de tratament („criza reticulocitară"), creştere care este cu atît mai marcată, cu cît anemia a fost mai accentuată. Valoarea creşterii numerice a reticulocitelor poate fi prevăzută (41). Absenţa creşterii proporţiei de reticulocite sub tratamentul cu vitamină B_{12} este atît de neobişnuită încît, în astfel de cazuri, diagnosticul necesită o revizuire.

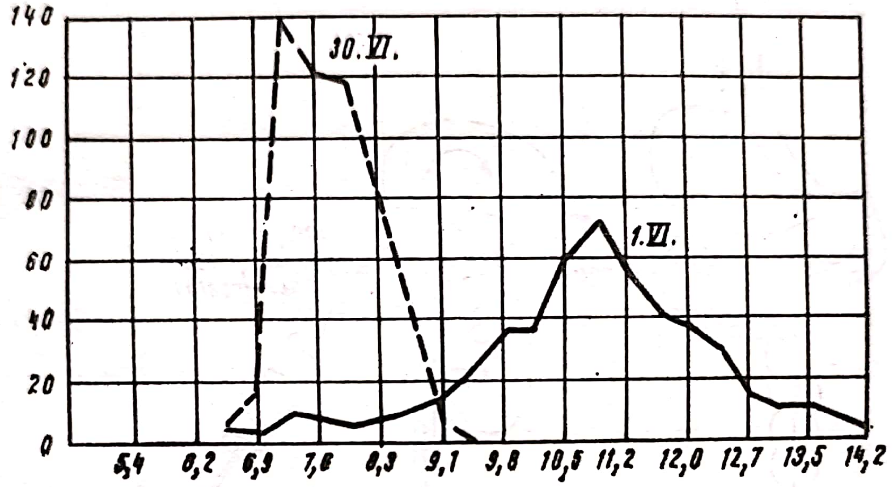


Fig. 203. — Curba Price-Jones în anemia pernicioasă, în decompensare (linie continuă) *şi în compensare, după administrare de vitamină* B_{12} (linie întreruptă).

De regulă, lipsa de răspuns la tratamentul cu vitamină B_{12} arată că este vorba de o anemie megaloblastică, a cărei cauză nu este carenţa de vitamină B_{12}. O astfel de situaţie este de aşteptat la o parte din anemiile de sarcină, care reacţionează numai la administrarea de acid folic. În majoritatea anemiilor de tip megaloblastic din sarcină există totuşi o stare de carenţă în vitamină B_{12} (vitamina B_{12} din ser este scăzută — vezi mai jos). Totuşi, în sarcină apar de cele mai multe ori anemii hipocrome feriprive (tabelul LXXXII).

Pentru anemiile megaloblastice tumorale vezi p. 697. Foarte rareori, la baza anemiei megaloblastice se poate găsi o carenţă de vitamină B_6 (piridoxină). Diagnosticul diferenţial mai trebuie făcut cu anemiile macrocitare din bolile de ficat, bolile cronice renale, intoxicaţiile exogene (benzol, aur) şi infecţiile cronice. În aceste forme de anemie, în măduva osoasă nu se constată megaloblastoză cu nuclei giganţi nesegmentaţi şi nici celelalte modificări din anemia pernicioasă.

Studiul metabolismului vitaminei B_{12} este astăzi posibil cu ajutorul radioizotopilor şi al metodelor biologice de cercetare. Testele funcţionale bazate pe aceste metode ocupă primul loc în diagnosticul funcţional.

O stare de carenţă în vitamina B_{12} se traduce prin :
— o cantitate scăzută de vitamină B_{12} în ser ;
— o excreţie urinară scăzută de vitamină B_{12} ;

— o concentrație scăzută de vitamină B_{12} în organe și în țesuturi ;
— un clearance plasmatic întîrziat (al vitaminei B_{12} marcată radioactiv) ;
— o rată de încorporare pe întregul corp mărită ;
— o excreție urinară a metilmalonatului crescută ;
— o mărire a activității lactatdehidrogenazei în ser (47).

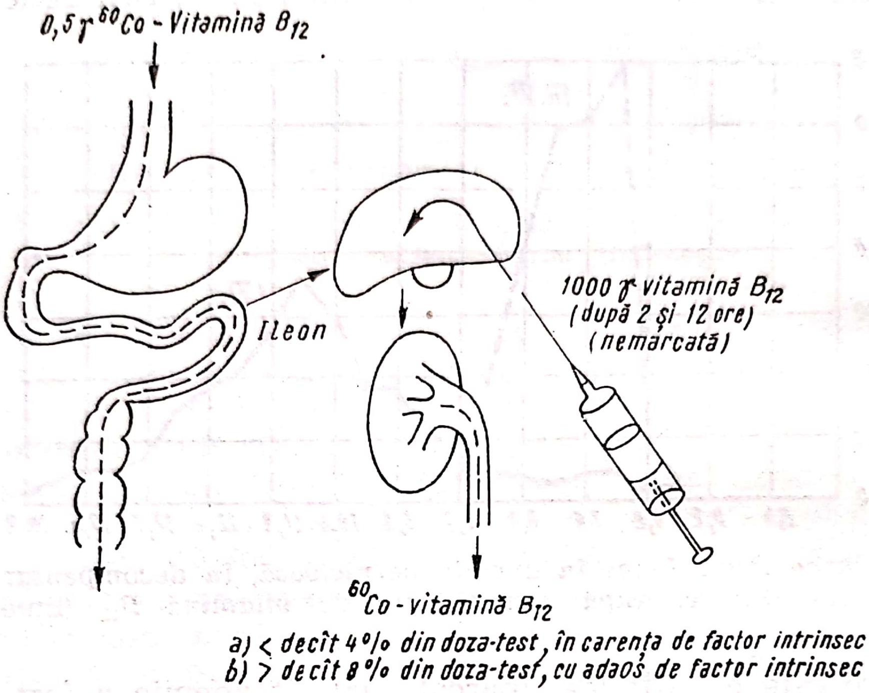

0,5 γ ^{60}Co - Vitamină B_{12}
1000 γ vitamină B_{12}
(după 2 și 12 ore)
(nemarcată)
Ileon
^{60}Co - vitamină B_{12}
a) < decît 4% din doza-test, în carența de factor intrinsec
b) > decît 8% din doza-test, cu adaoș de factor intrinsec

Fig. 204. — Reprezentarea schematică a testului Schilling. În cazul deficitului în factor intrinsec, cea mai mare parte din vitamina B_{12} marcată radioactiv cu ^{60}Co apare în fecale, eliminarea prin urină este mică, reprezentînd mai puțin de 4% din doza-test. La repetarea testului cu adaos de factor intrinsec, prin ileon se resoarbe o cantitate mai mare de ^{60}Co-vitamină B_{12}, eliminarea prin urină a vitaminei B_{12} marcată radioactiv este apreciabil mai mare (de regulă evident mai mare de 8%). „Doza de spălare", de 2 000 γ vitamină B_{12} nemarcată, nu permite ca ^{60}Co-vitamina B_{12} să migreze în măduva osoasă și să fie folosită acolo. Cifrele date pentru ^{60}Co-vitamina B_{12} eliminată reprezintă valorile medii. Limitele sînt foarte largi (amănunte : *Heinrich*) (46).

Pentru clinică, cea mai importantă din punct de vedere practic este scăderea excreției urinare a vitaminei B_{12}, evidențiată cu testul Schilling (fig. 204).

Principiu : dimineața, după golirea vezicii urinare, se administrează pacientului, pe nemîncate, 0,5 μCi vitamină B_{12} marcată cu ^{60}Co. După 2 și 12 ore se injectează 1 000 γ vitamină B_{12} nemarcată radioactiv. Această „doză de spălare" are rolul de a împiedica ca vitamina B_{12} marcată radioactiv să ajungă în măduva osoasă și să fie folosită la acest nivel, pentru eritropoieză. Se măsoară cantitatea de vitamină B_{12} marcată radioactiv cu ^{60}Co, eliminată în urina din 24 de ore.

Deoarece în anemia pernicioasă există o carență de factor intrinsec, proporția de ^{60}Co-vitamină B_{12} resorbită este mai mică decît la individul sănătos. Cercetări mai recente au arătat că și bolnavii cu anemie pernicioasă pot resorbi vitamina B_{12} administrată pe cale orală, fără adaos de factor intrinsec. Desigur, pentru a înfrînge „blocajul resorbţiei" şi a obţine o remisiune a anemiei trebuie să se administreze oral doze mari (1 000 γ/doză). Mecanismul nu este încă cunoscut în amănunt (46). Prin comparaţie cu individul sănătos, în urină (24 de ore) apare o parte mai mică din doza de vitamină radioactivă administrată, de regulă sub 4% (fig. 205).

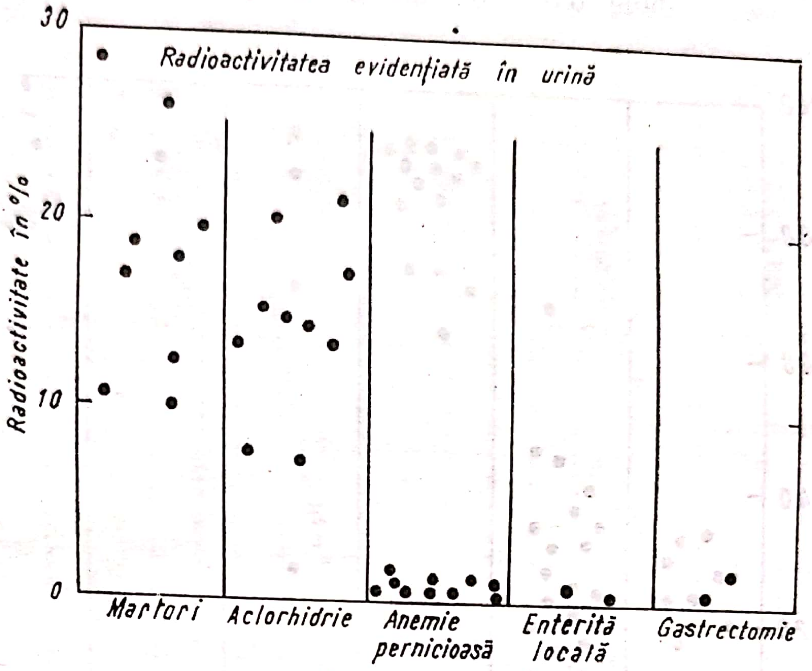


Fig. 205. — Radioactivitatea în urina de 24 de ore (exprimată în procente din radioactivitatea aplicată) *după administrarea orală a 0,5 γ ^{60}Co-vitamină B_{12} urmată după o oră de introducerea parenterală a unei „doze de pălare" de 1000 γ vitamină B_{12} nemarcată radioactiv* (după *Krevans, Conley* şi *Sachs*).

Dovada că tulburarea de resorbţie are la bază o carenţă de factor intrinsec se face prin reluarea testului, dar cu adaosul unui preparat standardizat de factor intrinsec (Nordmark, Uetersen/Holst). Resorbţia se normalizează sau atinge proporţii foarte apropiate de cele normale, eliminarea urinară ridicîndu-se acum la cifrele normale.

Pentru această a doua parte a testului Schilling trebuie să se ţină seama de faptul că împotriva factorului intrinsec extras din mucoasa gastrică de animale se pot forma anticorpi, care îl fac inactiv. Practic, importanţa acestui fenomen este mică avînd în vedere că el se produce numai în cazul în care în prealabil s-a făcut un tratament oral cu preparate de factor intrinsec-vitamină B_{12}, deci la cazuri la care diagnosticul de anemie pernicioasă a fost stabilit şi la care se fac cercetări de control. Porţiunea biologic încă activă de factor intrinsec este diferită în diversele preparate comerciale şi în fiecare şarjă din acestea, ceea ce poate genera concluzii eronate.

De regulă, testul Schilling satisface necesităţile practice-diagnostice ale clinicii. Astăzi, el reprezintă cea mai bună metodă pentru a diferenţia bolnavii cu ahilie (rezistentă faţă de vitamina B_{12}) — care poate avea explicaţii variate — de cei cu anemie pernicioasă, la care cantităţi mici de vitamină B_{12}, administrate parenteral, estompează sau înlătură celelalte simptome caracteristice bolii.

În cazurile dubioase, testul Schilling poate fi completat prin testul de excreție combinat urină-scaun.

O eliminare urinară foarte scăzută poate surveni în diverse boli renale, făcînd posibile interpretări eronate, la fel ca în bolile infecțioase acute. În testările cu factor intrinsec trebuie observate măsuri de precauție speciale (amănunte: *Heinrich*) (46).

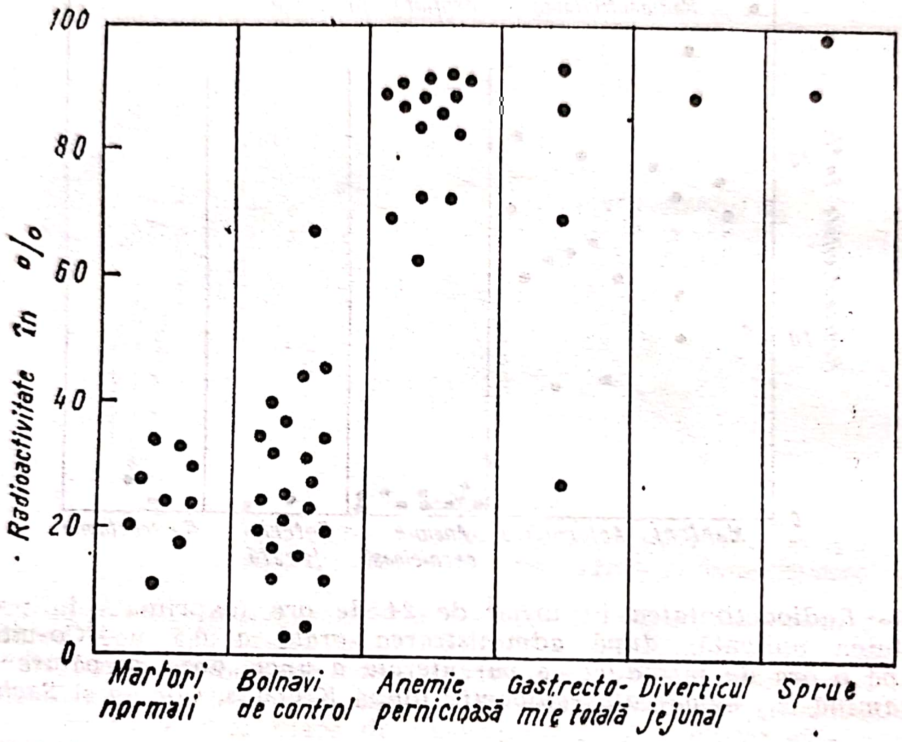


Fig. 206. — Radioactivitatea găsită în totalitatea materiilor fecale din 6 zile, după administrarea orală a 0,5 γ ^{60}Co-vitamină B_{12}, în diferite tablouri de boală (după Krevans, Conley și Sachs).

Deoarece, datorită carenței de factor intrinsec, la bolnavii cu anemie pernicioasă resorbția vitaminei B_{12} (marcată radioactiv) este foarte deficitară, în cazul administrării orale a ^{60}Co—vitaminei B_{12} excreția prin fecale este accentuată (fig. 206). La repetarea testului cu factor intrinsec, aceasta scade, crescînd în schimb excreția urinară.

Date mai precise se pot obține cu ajutorul testelor combinate, care permit o privire mai aprofundată în economia vitaminei B_{12}, ca de exemplu testul de resorbție a excreției după *Heinrich* (49).

Testul se bazează pe metode biologice de determinare a vitaminei B_{12}, care obișnuit nu sînt la îndemînă nici în clinici mai mari.

Ca organisme-test pentru stabilirea conținutului de vitamină B_{12} al serului se pot folosi *Lactobacillus leishmanii, Escherichia coli* și, mai ales, *Euglena gracilis*. Bolnavii cu anemie pernicioasă netratată au în ser numai 5—10% din cantitatea normală de vitamină B_{12}, adică între 50 și 80 pg (picograme) vitamină B_{12}/ml.

La fel, la bolnavii cu anemie pernicioasă, excreția urinară zilnică de vitamină B_{12} se situează la 5—10% din valorile normale, la sănătoși acestea fiind de 40—200 pg/ml de urină.

La indivizii sănătoși, în cazul administrării orale a 30 γ vitamină B_{12} secreția urinară crește moderat, dar evident (maximum la 3—5 zile), ceea ce nu se întîmplă în cazul anemiei pernicioase. De-abia după reluarea testului cu adaos de factor intrinsec se remarcă și la bolnavii cu anemie pernicioasă o creștere a excreției urinare de vitamină B_{12} (pînă la 200% din valoarea inițială). In principiu există, deci, aceleași relații ca în testul Schilling (bifazic).

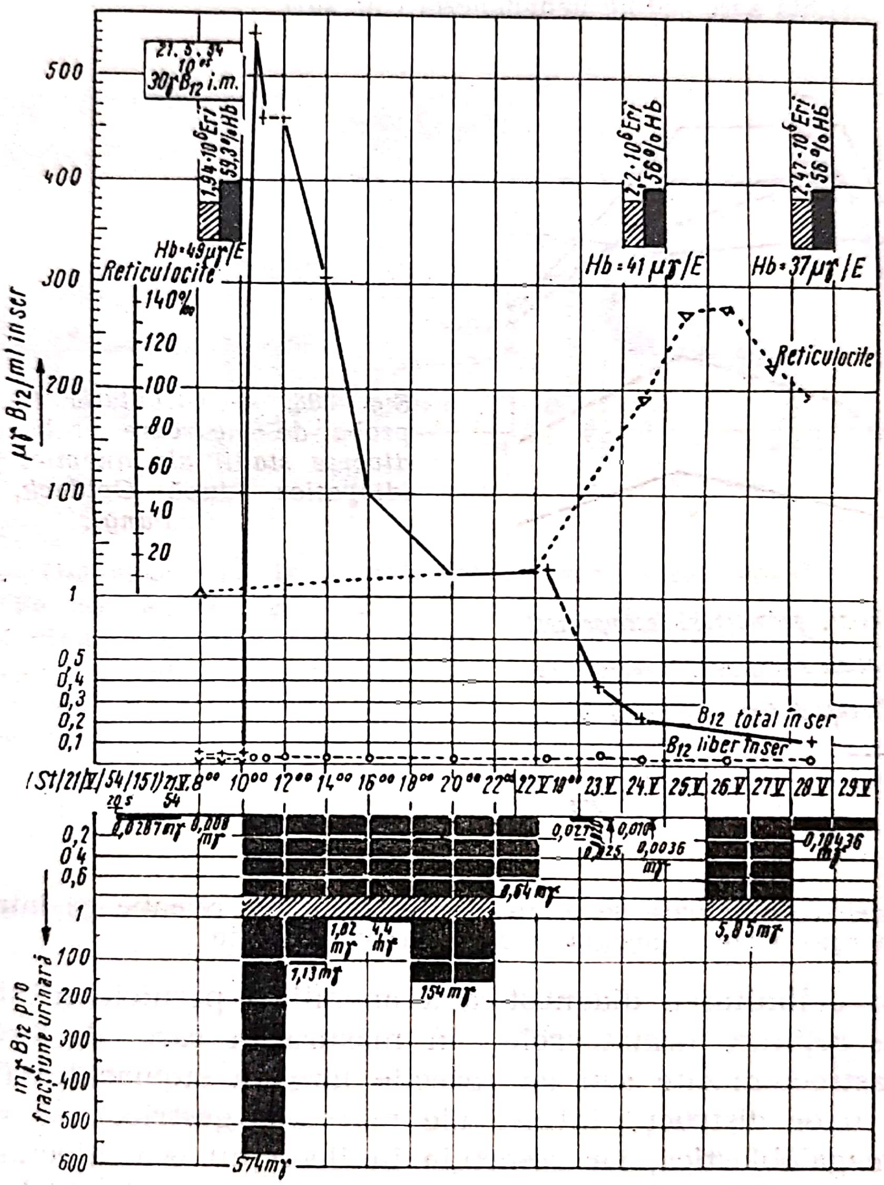


Fig. 207. — Testul parenteral de retenție-excreție cu 30 γ vitamină B_{12}, în anemia pernicioasă decompensată (după *Heinrich, Goldeck, Appuhn* și *Bauer*).

La sănătoși, în cazul administrării perenterale a 30 γ vitamină B_{12}, concentrația vitaminei B_{12} totale (vitamină B_{12} liberă și legată) în ser crește în decurs de 1—3 ore pînă la 800—3 000 pg/ml de ser. Valoarea inițială este atinsă după 24—30 de ore. 1—7 γ vitamină B_{12} sînt eliminate în urină în 6—8 ore.

Dimpotrivă, la bolnavii cu anemie pernicioasă, concentraţia vitaminei B_{12} în ser creşte puţin (concentraţie totală 130—450 pg/ml de ser), valoarea iniţială este cel mai adesea sub nivelul normal, fiind de 5—20%. Excreţia urinară este mult redusă, eliminîndu-se doar cantităţi foarte mici de vitamină B_{12}. Organismul sărăcit în vitamină B_{12} reţine, spre deosebire de cel sănătos, practic întreaga cantitate de vitamină B_{12} administrată. Cîteva zile după injecţie concentraţiile serice rămîn sub valoarea de plecare, doarece aproape toată vitamina B_{12} administrată este dirijată spre sediile hemopoiezei (fig. 207).

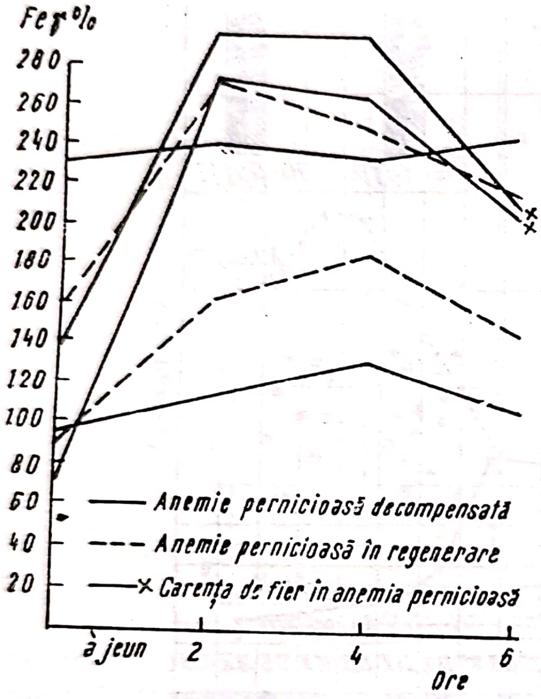


Fig. 208. — Circulaţia fierului după proba de încărcare orală cu fier, în diverse stadii ale anemiei pernicioase idiopatice (după *Goldeck, Remy* şi *Pang).*

Rezultate asemănătoare se obţin şi prin testul de retenţie pe întregul corp, care pînă acum nu poate fi efectuat decît în cîteva institute.

Pentru delimitarea diagnostică a anemiilor pernicioase simptomatice trebuie reţinute următoarele: în măsura în care, de exemplu la persoane gastrectomizate sau cu rezecţie largă a stomacului (la fel ca şi în cazul unor distrucţii întinse ale mucoasei gastrice), se instalează o anemie megaloblastică, iar resorbţia în ileon nu este afectată, rezultatele testului Schilling bifazic sînt asemănătoare cu cele de la bolnavii cu anemie pernicioasă idiopatică. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu ajutorul altor metode de cercetare clinice şi biochimice. În felul acesta, se pot diferenţia fiecare dintre carenţele simptomatice în factor intrinsec (tabelul LXXXII, paragraful III b).

Dacă anemia megaloblastică are la bază nu o carenţă în factor intrinsec, ci o tulburare de resorbţie intestinală (ileală), nici reluarea testului Schilling cu adaos de factor intrinsec nu se însoțește de vreo modificare notabilă a resorbției. Acest aspect este de așteptat mai ales în sprue, celiachie și diverse alte îmbolnăviri ale intestinului subțire (vezi tab. LXXXII, paragraful V). Și în aceste cazuri, datele obținute prin investigații suplimentare au un rol diagnostic important, dar relațiile nu sînt atît de simple cum sînt redate aici pentru necesități didactice.

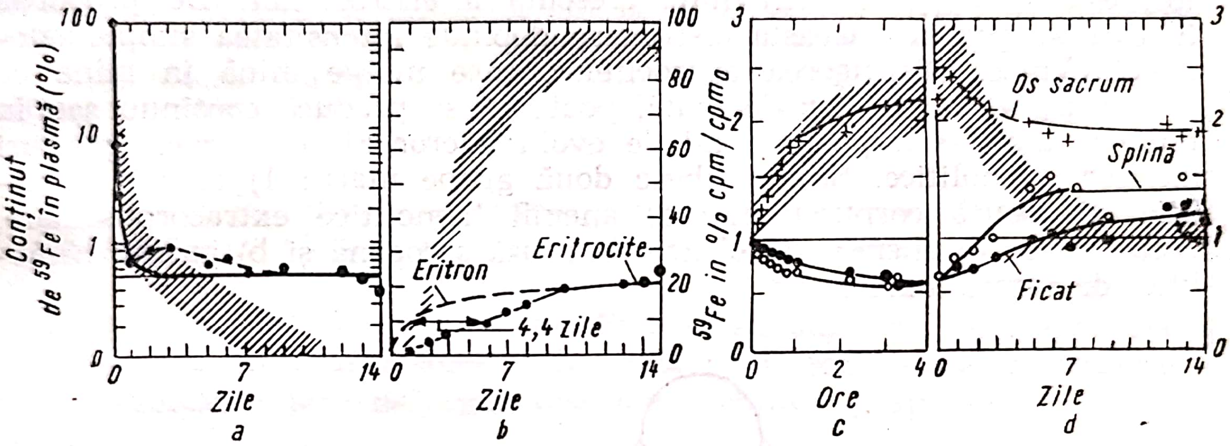


Fig. 209. — Dinamica ^{59}*Fe în anemia pernicioasă.* Spre deosebire de dispariția rapidă a ^{59}Fe din ser *(a)*, apariția în periferie a eritrocitelor marcate este întîrziată și diminuată *(b)*. De aici rezultă un timp de hemoglobinizare accentuat prelungit (aici : 4,4 zile). Încorporarea ^{59}Fe în măduva osoasă este grăbită *(c)*. dar se menține la nivel înalt *(d)*. Din această constatare și din prelungirea timpului de hemoglobinizare, *Pollycove* (86), deduce că în măduva osoasă se produce eritroclazie. Eritroclazia din splină se traduce prin nivelul înalt de radioactivitate înregistrat deasupra acestui organ *(d)* (după *Pollycove*).

În anemia pernicioasă, studiile de dinamică și resorbție ale fierului au valoare de cercetări funcționale complementare. Ele privesc tulburarea simptomatică de utilizare a fierului. Mecanismul patogenic în anemia pernicioasă constă într-o tulburare a sintezei acizilor nucleici, consecutivă carenței de vitamină B_{12} (fig. 202). Nu există o stare de carență în fier primară sau o tulburare de încorporare a fierului. Datorită acestui fapt, în testul oral de resorbție nu se remarcă o „sustragere de fier“ (fig. 208). Aceasta survine de-abia în timpul remisiunii sub administrare de vitamină B_{12}, și anume atunci cînd tulburarea de sinteză din metabolismul nucleinic a fost înlăturată și survine eritropoieza compensatoare. Numai în această fază, în testul oral de resorbție a fierului apare „sustragerea de fier“, care modifică concentrația fierului seric (capacitatea de saturare cu fier a serului), ca în anemiile feriprive.

O privire cuprinzătoare se realizează prin cercetarea dinamicii fierului cu ^{59}Fe, totuşi datele obţinute nu au o importanţă deosebită pentru diagnosticul practic (fig. 209).

Anemii hemolitice

Un fapt comun în toate anemiile hemolitice, indiferent de etiologia lor, este distrugerea intravitală crescută a eritrocitelor. De proporţia în care se produce această distrugere depinde intensitatea simptomatologiei clinice. Distrugerea eritrocitelor, care merge mînă în mînă cu o scurtare a duratei lor de viaţă, poate să se producă continuu sau în puseuri, după cum pe un fond de evoluţie cronică pot surveni puseuri („crize“) hemolitice. Se deosebesc două grupe mari : 1) anemii hemolitice de cauză corpusculară ; 2) anemii hemolitice extracorpusculare, dintre care : a) anemii hemolitice de cauză serogenă şi b) anemii hemolitice de natură toxică.

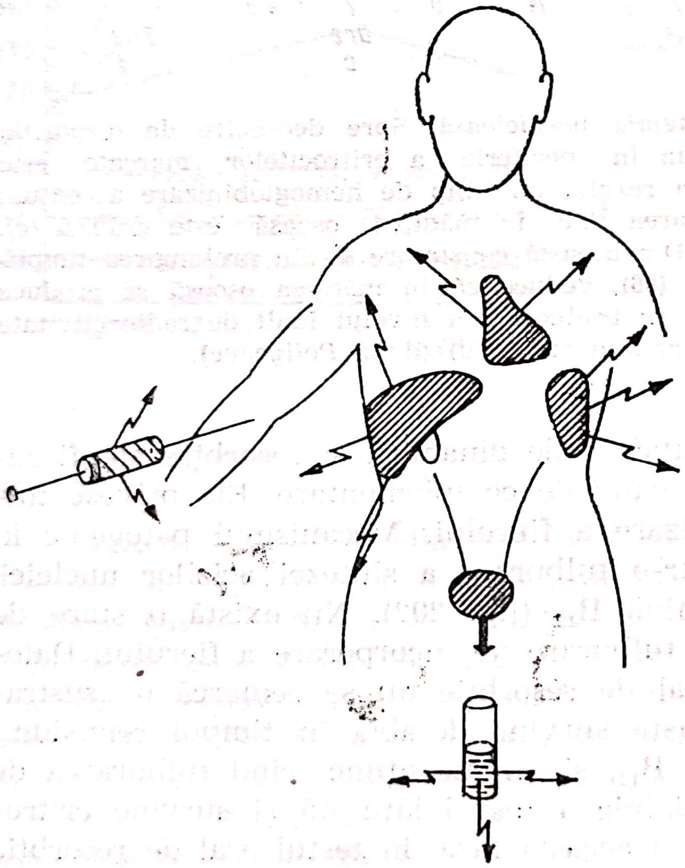


Fig. 210. — Reprezentare schematică a testului cu ^{51}Cr. Se injectează o cantitate precisă de ^{51}Cr (50—100 µCi) după incubare cu aproximativ 20 ml sînge. Se măsoară radioactivitatea din sîngele circulant, în 2—3 prize zilnice (aproximativ 2 ml sînge hemolizat cu saponină). Din măsurătorile făcute la suprafaţă, deasupra splinei şi ficatului, se calculează „raportul splină-ficat“, iar măsurarea la suprafaţă deasupra inimii poate înlocui, ca măsurătoare nesîngerîndă, prelevările de sînge circulant. După o depozitare tranzitorie în ţesuturi, ^{51}Co este eliminat prin urină în proporţie de 99% şi nu mai este folosit pentru marcarea eritrocitelor nou-formate (după *Fischer).*

Durata normală de viaţă a eritrocitelor este în jur de 120 de zile. În practica de rutină, ea se determină cu ajutorul metodei cu radiocrom, dar se poate folosi şi metoda cu ^{59}Fe. În hemolizele cu evoluţie cronică, la fiecare nouă „criză“

hemolitică se poate remarca o schimbare a duratei de viață a eritrocitelor, cu scurtarea ei variabil de semnificativă.

Determinarea timpului de supraviețuire a eritrocitelor cu ajutorul cromului marcat radioactiv ($Na_2{}^{51}Cr_4$) (amănunte la *Gehrmann*) (24) :

Principiu : incubarea unei cantități precise de sînge (20 ml sînge venos) cu $Na_2{}^{51}CrO_4$ de o anumită activitate (50—100 μCi), deducerea unei valori medii, apoi reinjectarea probei de sînge. În timpul incubației, $Na_2{}^{51}CrO_4$ difuzează în eritrocite și le „marchează". Deoarece într-o populație de eritrocite marcate se găsesc atît elemente foarte tinere, cît și elemente foarte vîrstnice, aflate la o distanță mică de timp de momentul distrugerii, în această metodă de cercetare durata medie normală de viață a eritrocitelor este de 30 de zile, nu de 120.

Determinarea duratei de viață se face prin prelevări regulate de sînge și măsurarea scăderii radioactivității în aceste probe (se fac și măsurători fără recoltare de sînge, deasupra inimii, fig. 210).

În anemiile hemolitice survin scurtări — deseori foarte marcate — ale duratei de viață a eritrocitelor. Aceste măsurători nu permit însă concluzii în legătură cu etiologia. Scurtări ale duratei de viață a eritrocitelor se pot găsi în boli foarte diferite etiologic și patogenic. Din această cauză, măsurarea duratei de viață va fi completată cu măsurători ale radioactivității de organ deasupra ficatului și splinei.

În mod fiziologic, eritrocitele se distrug în proporție de 54—74% în măduva osoasă. Din această cauză, la măsurătorile de suprafață, deasupra ficatului și în special deasupra splinei, lipsesc vîrfuri de radioactivitate. În anemiile hemolitice, în care splina este puternic interesată în distrugerea eritrocitelor, se constată o creștere a activității proporțională cu intensitatea sechestrării eritrocitelor : eritrocitele marcate cu ^{51}Cr sînt reținute și distruse în acest organ. Între radioactivitatea măsurabilă deasupra ficatului și, respectiv, a splinei există un anumit raport. În mod normal, acest „raport splină-ficat" (sau index splină-ficat) este 1 sau sub 1. În cazul distrugerii patologice a eritrocitelor în splină, raportul crește peste 1 și poate ajunge la un multiplu de 1.

Măsurătorile radioactivității deasupra splinei și deasupra ficatului, precum și stabilirea raportului splină-ficat au o *mare* importanță practică, deoarece din acestea reiese indicația de splenectomie : ablația splinei înlătură sediul în care se produce, respectiv se poate produce, hemoliza. Deși cauza de bază — care în cazul anemiei sferocitare este un deficit eritrocitar congenital (probabil un defect înnăscut al membranei celulare) (54) — nu este înlăturată, se obține o ameliorare (fig. 211). Îndepărtarea splinei nu are efect, dacă sediul hemolizei patologic crescute este intravascular, splina nefiind locul principal al distrucției de eritrocite. În acest caz, măsurătoarea la suprafață dă un raport splină-ficat normal sau foarte puțin crescut. Numai în aproximativ 50% din anemiile hemolitice produse prin anticorpi se constată o distrugere intrasplenică sporită a eritrocitelor (în mod normal, numai 5—7% din eritrocite sînt sechestrate în splină). Hemoliza comportă trei stadii : eri-

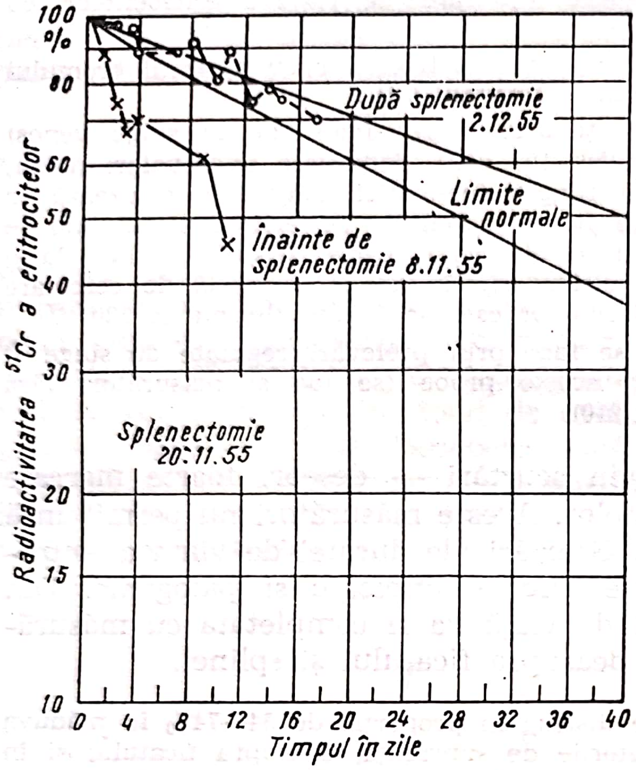


Fig. 211. — Durata de viață a eritrocitelor marcate cu ^{51}Cr, *înainte și după splenectomie* (după *Heilmeyer* și *Keiderling*).

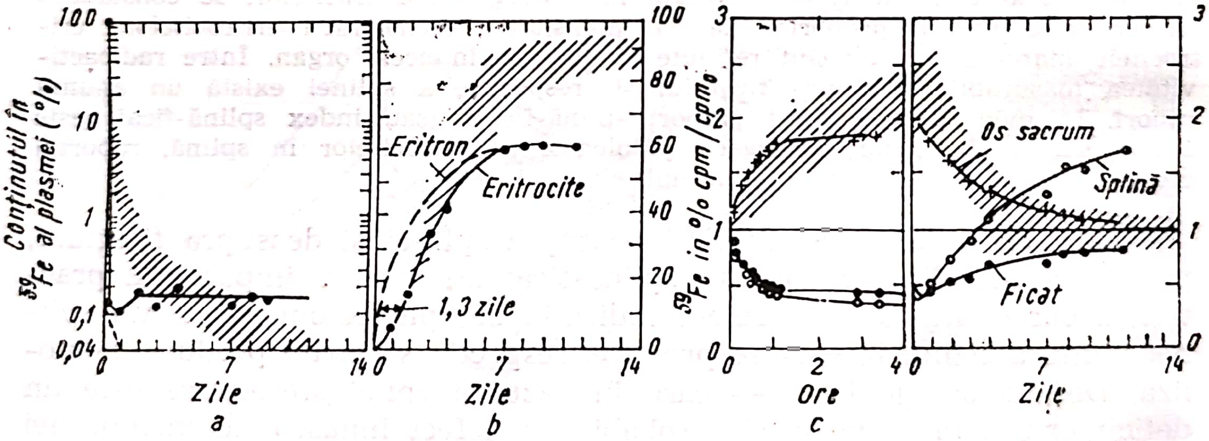


Fig. 212. — Dinamica ^{59}*Fe în anemia sferocitară.* Emigrare extrem de accelerată a fierului din plasmă *(a)*. ^{59}Fe eliberat prin hemoliză trece înapoi în plasmă și determină o curbă tipică de activitate, paralelă cu linia zero (după 2 zile deja, echilibru dinamic). Sinteza Hb este mărită. Datorită hemolizei masive, încorporarea ^{59}Fe în eritrocitele circulante nu atinge valoarea normală. Eritrocitele nou-formate, deja marcate, se distrug foarte repede, iar ^{59}Fe eliberat intră în circuitul fierului plasmatic. Cudare caracteristică a curbei de activitate, după un traiect inițial normal *(b)*. Încorporarea fierului în măduva osoasă (eritropoieză proliferativă reactivă) este accelerată *(c)*, iar radioactivitatea măsurată deasupra splinei crește puternic *(d)*, datorită sechestrării și hemolizei sferocitelor în acest organ (după *Pollycove*).

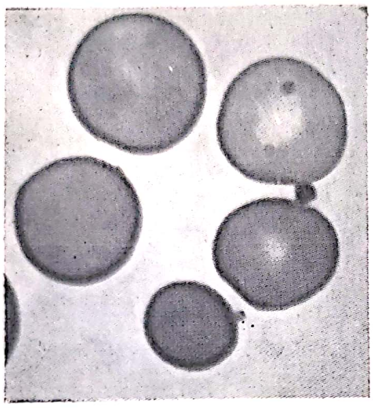


Fig. 213 a. — Microplanie a eritrocitelor, în icterul hemolitic congenital.

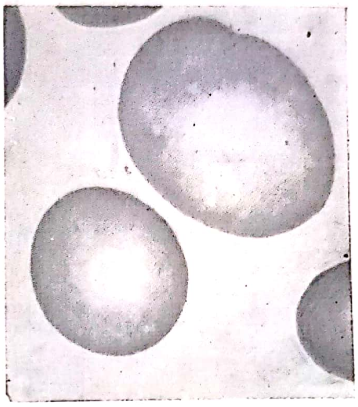


Fig. 213 b. — Macroeritrocite în anemia hemolitică dobîndită (tip Dyke-Young). (Aceeaşi mărire ca fig. 213 *a*).

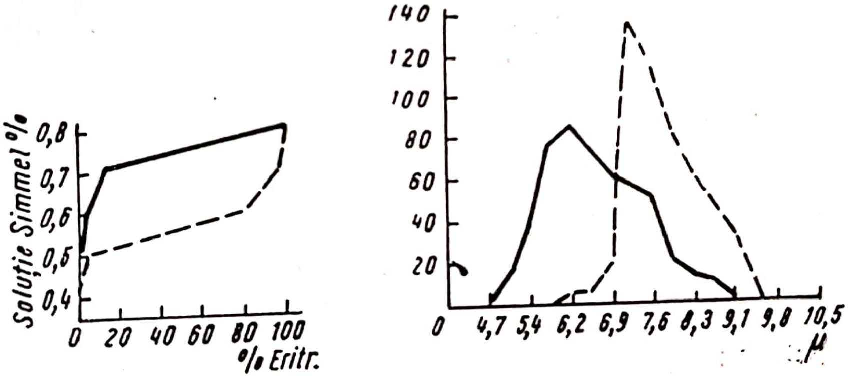


Fig. 214. — Comportarea morfologică şi osomotică a eritrocitelor în icterul hemolitic congenital (bolnav K. M.). Linia întreruptă indică aspectele nomale, comparative (după *Goldeck* şi *Kastrup*).

Soluţia *Simmel* %		1.0	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4 6
Sol. NaCl coresp. %		0,9	0,72	0,63	0,54	0,45	0,3
Bolnavul. Eritr. abs.		2,5 M	2,5 M	400 T	20 T	0	0
	Eritr. %	100	100	16	0,8	0	0
Normal Eritr. abs.		4.1 M	4,1 M	4,0 M	3,28 M	100	0
	Eritr. %	100	100	97,5	80	0,001	0

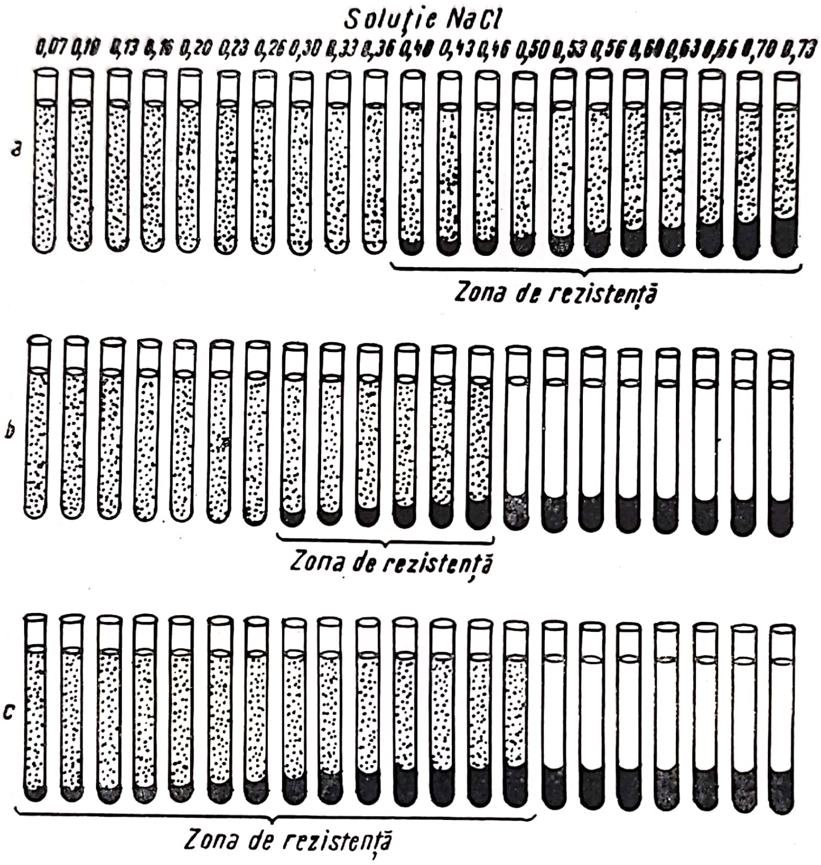

Soluţie NaCl
0,07 0,10 0,13 0,16 0,20 0,23 0,26 0,30 0,33 0,36 0,40 0,43 0,46 0,50 0,53 0,56 0,60 0,63 0,66 0,70 0,73
a
Zona de rezistenţă
b
Zona de rezistenţă
c
Zona de rezistenţă

Fig. 215. — Rezistenţa osmotică a eritrocitelor la normal, în anemia sferocitară şi talasemie (din : *Begemann, H., H.-G. Harwerth :* Praktische Hämatologie, ediţia a 2-a. Thieme, Stuttgart 1961).

a — Anemie sferocitară (0,73% pînă la 0,40% NaCl). *b* — Hemoliza normală (0,46% pînă la 0,30% NaCl). *c* — Anemie hemolitică constituţională cu poikilocitoză (*Cooley*) 0,50—0,07% NaCl) (deseori zona de rezistenţă este lărgită pînă la 0,50—0,56% NaCl).

trocitele iau întîi o formă de laur, apoi o formă de sferă. La sfîrșit hemoglobina difuzează, rămînînd stroma eritrocitelor (20).

Prin distrugerea eritrocitelor se eliberează hemoglobina. În mod normal, hemoglobina este desfăcută prin procese de oxidoreducere pînă la biliverdină (mai ales în ficat), intrînd astfel în metabolismul bilirubinei. Hemoliza fiziologică, ca și o hemoliză patologică de grad mic, determină o creștere foarte mică a bilirubinei serice.

Creșterea bilirubinei serice se produce abia cînd durata de viață a eritrocitelor este scurtată în jur de jumătate din valoarea normală. Totdeauna, cea care este crescută este bilirubina indirectă și nu bilirubina care poate trece în urină. Dimpotrivă, trece în urină, în cantitate mare, urobilinogenul (urină de culoare închisă !) ; de asemenea, se elimină în cantitate crescută stercobilina (colorația închisă a fecalelor). În crizele hemolitice, cînd serul sanguin ajunge supraîncărcat cu hemoglobină, se produce hemoglobinurie (în timpul crizei, concomitent : febră, colici abdominale, anurie prin umplerea cu Hb a tubilor renali. În hemoliza cronică : calculi veziculari de bilirubină).

Concomitent cu Hb se eliberează fier. Conținutul în fier al serului (capacitatea de saturare cu fier a serului, vezi p. 664) este crescut, cantitatea de fier eliminată zilnic prin urină este mai mare decît la individul normal (fig. 185). În cercetările dinamicii ^{59}Fe, se observă modificări ale evoluției curbei (fig. 212), modalitățile de variație fiind în funcție de gradul variat al hemolizei și al sechestrării în splină a eritrocitelor deviate. Această cercetare arată prezența hemolizei, precum și sediul (principal) al hemolizei. În legătură cu diagnosticul diferențial, sînt valabile cele spuse cu ocazia discutării metodei cu radiocrom. Anemiile hemolitice idiopatice și simptomatice se pot asemăna, din punctul de vedere al acestui test funcțional, după cum îmbolnăviri asemănătoare pe plan patogenic se pot prezenta deosebit în ceea ce privește rezultatul acestei metode de cercetare (vezi complicațiile hemolitice în mielofibroză) (84). Pentru diagnosticul diferențial se folosesc — pe lîngă metodele morfologice, care nu intră în preocupările capitolului de față — cercetări serologice și unele teste funcționale complementare.

Citomorfologia nu poate fi decît schițată : proliferare masivă a eritropoiezei, interpretabilă ca fenomen compensator, care totuși este cel mai adesea — în special în hemoliza cu evoluție în crize — fără efect (fig. 180). Proliferarea eritropoiezei survine numai în anemia hemolitică „regeneratoare“ (de exemplu, anemia sferocitară) și nu se observă atunci cînd coexistă o lezare a măduvei osoase (în care, adesea, hemoliza este numai un fenomen însoțitor) (anemie hemolitică „aregeneratoare“, curba dinamicii ^{59}Fe fiind atunci modificată ; ca exemplu poate servi fig. 209). Celule sferice (fig. 213 *a*) („sferocite“) se găsesc în număr mai mare în anemia sferocitară congenitală cu transmitere ereditară dominantă, ovalocitoză în anemia ovalocitară, celule „în țintă“ în talasemie (fără să fie patognomonice) ; schizocitele se pun în evidență printr-un test special.

Curba Price-Jones este caracteristic deviată la stînga numai în anemia microcitară (sferocitară) (fig. 214). După splenectomie ea poate fi deviată spre dreapta, datorită predominanţei normocitelor (al doilea vîrf în jur de 7,0 μ în fig. 214); de regulă însă, aspectul curbei rămîne nemodificat după intervenţie, deoarece defectul eritrocitar congenital nu a fost înlăturat. Valoarea diagnostică a curbei Price-Jones, în special în ceea ce priveşte diagnosticul funcţional, este mai mică decît în cazul anemiei pernicioase (vezi fig. 203).

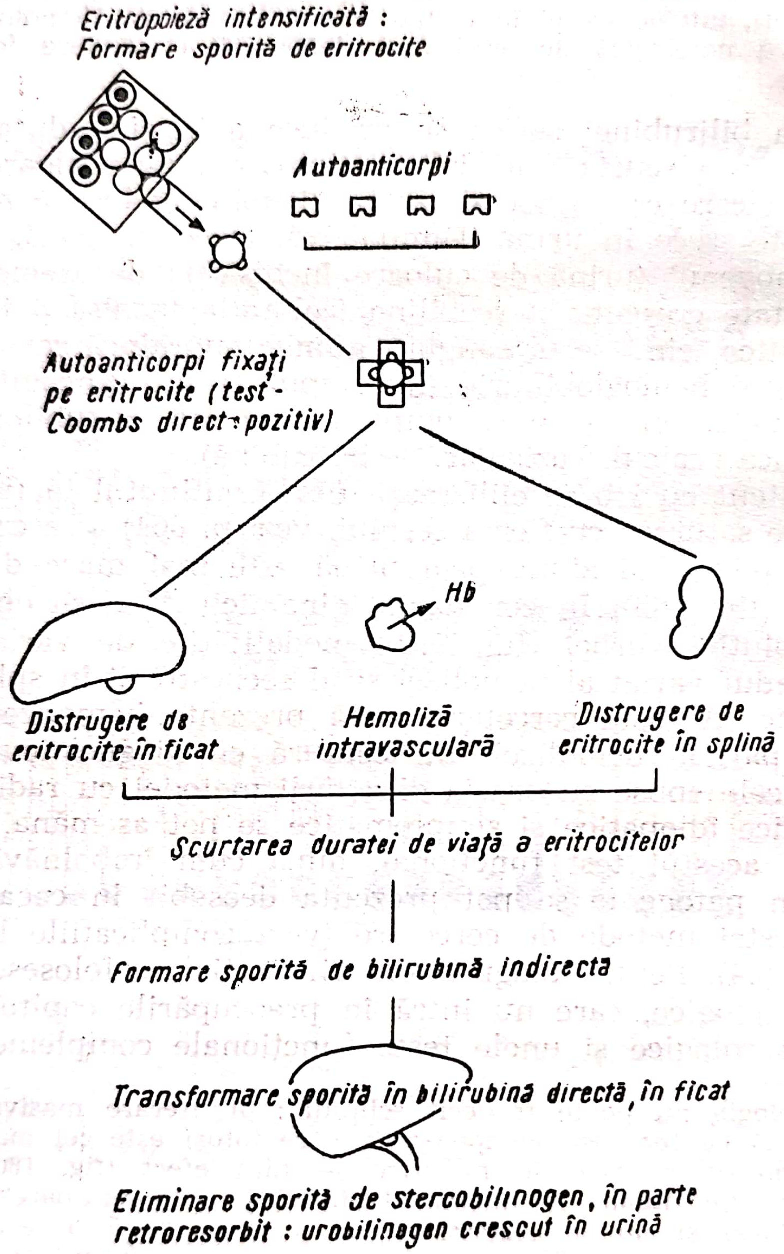

Eritropoieză intensificată :
Formare sporită de eritrocite
Autoanticorpi
Autoanticorpi fixaţi pe eritrocite (test-Coombs direct pozitiv)
Hb
Distrugere de eritrocite în ficat
Hemoliză intravasculară
Distrugere de eritrocite în splină
Scurtarea duratei de viaţă a eritrocitelor
Formare sporită de bilirubină indirectă
Transformare sporită în bilirubină directă, în ficat
Eliminare sporită de stercobilinogen, în parte retroresorbit : urobilinogen crescut în urină

Fig. 216. — *Reprezentare schematică a unei anemii hemolitice prin autoanticorpi* (după *Fischer*).

În anemia hemolitică cu mers cronic, reticulocitele sînt totdeauna în număr mărit, iar în cea cu evoluție în puseuri sînt înmulțite apreciabil numai în criză (proporția normală este între 5 și 15‰).

Determinarea duratei de viață a eritrocitelor se poate deduce din circulația pigmentului sanguin (41), însă astăzi ea este apreciată prin metodele cu radioizotopi (măsurători de organ), mai precise și mai cuprinzătoare. Același lucru este valabil și pentru metoda *Ashby* de determinare a duratei de viață a eritrocitelor.

Determinarea rezistenței eritrocitelor se poate face osmotic sau mecanic (ultima metodă dă rezultate mai precise). În anemia sferocitară, rezistența osmotică a eritrocitelor este caracteristic scăzută (fig. 215), pe cînd în alte anemii hemolitice ea este normală sau crescută. În principiu, ambele metode au valoare egală ; pentru determinarea mecanică a rezistenței, vezi *Maier* (68) ; *Schaub* și *Maier* (103).

Hemoglobinemia: sînge venos (9 părți), citrat de sodiu (o parte). Se centrifughează imediat. La o concentrație de 10 mg% a Hb libere apare o colorație roșie a plasmei supranatante. Hemoglobinuria își face apariția de-abia cînd concentrația Hb în ser depășește 100 mg%.

Evidențierea drepanocitelor : se recoltează sînge capilar (lobul urechii, pulpa degetului) în pipeta de eritrocite și, după amestecarea cu lichidul de diluție, se pune o picătură pe o lamă, se acoperă cu lamelă, se izolează de aer cu balsam de Canada și se păstrează timp de 24 de ore la termostat. Examinarea se face în cîmp întunecat : în anemia hemolitică de tip drepanocitar (negri, metiși), se văd „drepanocite" în formă de virgulă și de seceră.

Din punct de vedere practic, mai importante decît anemiile hemolitice corpusculare — dintre care interes mai mare prezintă numai anemia sferocitară — sînt anemiile hemolitice de cauză serogenă.

Patogenic, la baza anemiilor hemolitice serogene se află o reacție imună, hemoliza fiind determinată de (auto) anticorpi care circulă în ser (fig. 216) (nu este sigur că este vorba de anticorpi adevărați, de unde și desemnarea lor ca „substanțe autoagresive"). Spre deosebire de anemiile hemolitice corpusculare (excepție : anemia Marchiafava), în anemiile hemolitice serogene este vorba de boli dobîndite. Ele pot să survină fie ca un simptom al unei boli de bază (deseori în hemoblastozele reticulohistiocitare), fie „idiopatic", ca o boală de sine stătătoare. O privire generală asupra bolilor produse prin hemoautoanticorpi este redată în tabelul LXXXIII.

Modul de clasificare a anticorpilor în imunohematologie este redat în tabelul LXXXIV.

Pentru orientare se poate folosi proba degetului a lui Ehrlich, modificată de *Schubothe* și *Müler* (105) (tabelul LXXXV).

Proba degetului a lui Ehrlich, modificată de *Schubothe* și *Müller* (105) : legarea degetului pînă se produce stază venoasă.

TABELUL LXXXIII

Privire de ansamblu asupra autohemoanticorpilor celor mai importanţi din punct de vedere clinic şi asupra tablourilor de boală determinată de ei

(După: *Schubothe H.* — Die Klinik der autoimmunhämolytischen Erkrankungen. În: Immunopathologie in Klinik und Forschung, sub redacţia lui *P. Miescher, K. O. Vorlaender*, Ed. Thieme, Stuttgart, 1957)

Tabloul clinic al bolii	Autoanticorpii responsabili de patogenia distrugerii exagerate a eritrocitelor şi de alte simptome
I. Boli hemolitice dobîndite prin autoanticorpi la cald:	
1. Anemia hemolitică dobîndită cronică primară, idiopatică, prin autoanticorpi la cald	Autoanticorpi incompleţi la cald (rareori autohemolizine la cald)
2. Anemia hemolitică dobîndită acută, prin autoanticorpi la cald	
3. Anemia hemolitică cronică simptomatică, prin autoanticorpi la cald	
II. Boli hemolitice dobîndite, prin anticorpi la rece:	
1. Boala cronică cu aglutinine la rece	Hemolizine la rece reacţionînd monotermic
2. Anemia hemolitică acută trecătoare, prin autoanticorpi la rece, după pneumonie virală	Aglutinine la rece mult crescute
III. Hemoglobinuria la rece paroxistică, prin hemolizine reacţionînd bitermic:	Hemolizine reacţionînd bitermic
1. Hemoglobinuria cronică la rece paroxistică sifilitică	
2. Hemoglobinuria la rece paroxistică (trecătoare) nesifilitică	

a) Metodă pentru evidenţierea hemolizinelor la rece (hemoglobinuria la rece luetică): degetul, la care s-a produs stază, se introduce timp de 10 minute în apă cu gheaţă, apoi timp de 10 minute în apă cu temperatura de 40°; se şterge apoi degetul de apă pentru ca pielea să fie uscată şi se prelevează sînge capilar în tuburi capilare cu lungime de 8 cm şi cu diametrul de 1 mm (tuburi de hematocrit). Se fac frotiuri (pentru a decela eritrofagocitoza), se închid tuburile capilare la flacără, se centrifughează (centrifuga pentru hematocrit). În caz că testul este pozitiv, în serul supranatant se constată hemoliza. Totdeauna se fac controale înainte de începerea cercetării, precum şi imediat după proba cu apă cu gheaţă.

b) Boala cronică cu aglutinine la rece: se recoltează sînge pentru control (sînge capilar şi frotiuri); la alt deget se produce stază venoasă, introducîndu-l apoi, pentru 15—30 de minute, într-o baie de apă cu temperatura de 20° (temperatura optimă de acţiune a hemolizinei la rece este de 20—25°); prelevare de sînge (eprubete capilare, frotiuri).

c) Aglutinine la cald: se recoltează sînge pentru control; un alt deget, cu stază venoasă, introdus pentru 30 de minute într-o baie de apă cu temperatura de 40°; testul este foarte rareori pozitiv în aceste anemii hemolitice.

Privire de ansamblu asupra rezultatelor: vezi tabelul LXXXV.

TABELUL LXXXIV

Clasificarea anticorpilor în imunhematologie
(după *Fischer* [20])

După proveniența antigenelor:
- de la un individ de altă specie: heteroanticorpi,
- de la un individ de aceeași specie: izoanticorpi,
- de la același individ: autoanticorpi.

În raport cu anticorpii din legea Landsteiner și cu specia de la care provin:
- anticorpi regulari (anti-A, anti-B):
  totdeauna anticorpi naturali;
- anticorpi neregulari:
  a) anticorpi naturali (α_1, anti-H $= \alpha_2$ ș.a.),
  b) anticorpi artificiali (anti-D, anti-K ș.a.).
  (Spre deosebire de anticorpii artificiali, anticorpii naturali există fără aport cunoscut de antigeni. Anticorpii imuni sînt anticorpi artificiali).

După comportarea fizico-chimică a anticorpilor:

1. Anticorpi aglutinanți („aglutinoizi")
   a) dependenți de temperatură:
   aglutinoizi la rece,
   aglutinoizi la cald;
   b) dependenți de mediu:
   reacția evidentă în soluția de NaCl:
      anticorpi compleți (întregi),
      aglutinine (în sens mai restrîns),
      anticorpi bivalenți;
   fără reacție evidentă în soluția de NaCl:
      anticorpi incompleți (neîntregi),
      anticorpi univalenți;
   anticorpi blocanți:
      evidențiere în „blocking-test" și reacția de conglutinare,
      testul de blocare și testul Coombs;
   glutinine:
      evidențiere în reacția de conglutinare,
      reacția de conglutinare și testul Coombs,
      reacția de conglutinare și testul fermentului;
   criptaglutinoizi:
      evidențiere în testul Coombs, testul Coombs și testul fermentului (clasa a III-a de anticorpi).
2. Anticorpi lizanți („lizine")
   a) dependenți de temperatură:
   lizine la rece,
   lizine bifazice
   lizine la cald;
   b) dependenți de mediu (pH):
   lizine „normale",
   lizine acide,
   (majoritatea lizinelor — nu toate — reacționează numai în prezența complementului)

Proba degetului a lui Ehrlich este adecvată în special pentru evidențierea hemolizinelor și aglutininelor la rece (pentru a face diferențierea mai departe: proba Donath-Landsteiner ș.a.): aglutininele incomplete la cald nu pot fi puse în evidență, cel mai adesea, cu ajutorul acestei probe orientative, ci numai prin testul Coombs.

TABELUL LXXXV

Proba degetului a lui Ehrlich. Privire de ansamblu asupra rezultatelor
(după Schubothe şi Müller)

Ø = negativ; + = dubios; (+) = slab pozitiv; +++ = intens pozitiv (hemoliză şi/sau eritrofagocitoză)

	Înainte	După introducerea degetului în apă 10 min → 10 min.		Înainte	După introducerea degetului în apă 10 min. → 10 min.		Înainte	După introducerea degetului în apă 30 min.
		5°	40°		20°	40°		40°
Persoane normale								
Hemoliză	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Eritrofagocitoză	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Hemoglobinurie paroxistică la rece								
Hemoliză	Ø	Ø	+++					
Eritrofagocitoză	Ø	Ø	+++					
Boala cronică cu aglutinine la rece								
Hemoliză				Ø	+++			
Eritrofagocitoză				Ø	±	(+)		
Anemie hemolitică dobîndită cu autoanticorpi la cald								
Hemoliză							Ø	Ø
Eritrofagocitoză								++
Anemia Marchiafava								
Hemoliză							Ø	+++
Eritrofagocitoză							Ø	nesigură
Anemie sferocitară								
Hemoliză							Ø	Ø
Eritrofagocitoză							Ø	Ø
Anemie hemolitică ereditară nesferocitară								
Hemoliză							Ø	Ø
Eritrofagocitoză							Ø	Ø
Talasemie majoră								
Hemoliză							Ø	Ø
Eritrofagocitoză							Ø	Ø

Substanţele autoagresive care duc la aglutinare sînt globuline. Animalele sensibilizate faţă de globulina umană elaborează anticorpi, antiglobulină umană (ser antiglobulinic), care sînt folosiţi pentru acest test (12).

Testul Coombs direct, pentru punerea în evidenţă a anticorpilor adsorbiţi pe suprafaţa eritrocitelor (aglutinine la cald incomplete) (vezi fig. 217 *a*) : suspensia de eritrocite de la pacient (sînge citratat spălat de trei ori, din care se prepară o suspensie 10% de eritrocite) se amestecă cu serul antiglobulinic. În cazul prezenţei aglutininei la cald fixate, se produce (anticorpii antiglobulină umană + globulina anticorpilor) o aglutinare evidentă (accentuată) a eritrocitelor.

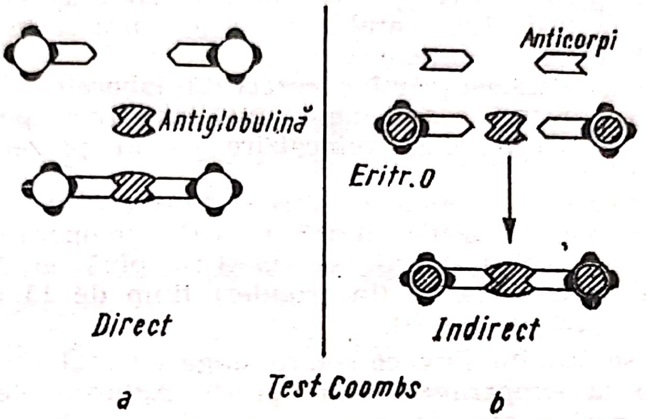


Fig. 217. — Testul Coombs direct şi indirect. La testul direct, anticorpii sînt deja adsorbiţi pe suprafaţa eritrocitelor. Adăugarea de antiglobulină duce nemijlocit la aglutinare. La testul Coombs indirect eritrocitele-test 0 (zero) sînt întîi încărcate cu anticorpi, care circulă liber în serul bolnavului, şi numai după aceasta poate avea loc aglutinarea eritrocitelor prin adăugarea de antiglobulină (din : *Henning, N.:* Klinische Laboratoriumsdiagnostik, ediţia a 2-a, Urban & Schwarzenberg, München 1960).

Testul Coombs indirect, pentru evidenţierea anticorpilor liberi circulanţi în ser (fig. 217 *b*) : în primul rînd, anticorpii vor fi adsorbiţi pe suprafaţa eritrocitelor prin contact cu suspensie de eritrocite de la un donator sănătos [eritrocite O (I)], după care pot fi puşi în evidenţă, ca în testul Coombs direct, prin adaos de ser antiglobulinic.

Testul Coombs „super", pentru evidenţierea aglutininelor foarte mici (de dimensiune mică moleculară) („criptaglutinoizi", vezi *Frenger* şi *Scheiffarth* (22) : se tratează în prealabil eritrocitele cu tripsină, apoi adăugare repetată a unui sistem globină-antiglobulină (ser uman + ser antiglobulinic ; la testul indirect : eritrocite bovine, ca transportori).

Cu ajutorul testului Coombs direct şi indirect se pun în evidenţă anticorpii incompleţi (aglutinine la cald ; deoarece caracterul de anticorpi nu este încă sigur, se mai numesc „aglutinoizi" sau „substanţe autoagresive"). Aceşti anticorpi apar în orice proces imunizant, dar capătă o importanţă clinică doar în hemoliza manifestă (anemia hemolitică dobîndită). Rareori sînt anticorpi foarte „imaturi" (dimensiune mică moleculară) („criptaglutinoizi"), pentru a căror evidenţiere se foloseşte testul Coombs „super" (amănunte în *Hennemann*) (50).

Reacţiile de conglutinare (Wiener) : pentru tehnică vezi *Frenger* şi *Scheiffarth* (22). Eritrocitele încărcate cu anticorpi incompleţi aglutinează, fără a se mai adăuga ceva (ser antiglobulinic, vezi testul Coombs), fie în mediu cu vîscozitate mare, fie după o tratare prealabilă cu enzime. În cazul unui rezultat pozitiv, în general este inutil să se mai efectueze testul Coombs.

Proba Donath-Landsteiner pentru evidenţierea hemolizinelor la rece bifazice (lues) : după răcirea sîngelui (5 ml în apă cu gheaţă timp de 10—15 minute), anticorpii sînt fixaţi pe eritrocite şi nu mai sînt eliberaţi nici după reîncălzirea sîngelui (30 minute la 37°). Rezultatul acestui test prescurtat, dar nu mai puţin sigur (22), este pozitiv dacă apare hemoliza.

Proba Donath-Landsteiner rămîne rezervată laboratoarelor specializate. Sîngelui de cercetat i se adaugă complement, apoi este răcit pentru a fixa hemolizinele la rece pe eritrocite. La reîncălzire — în prezenţa complementului intact — apare hemoliza.

Pentru evidenţierea aglutininelor la rece (boala acută şi cronică cu aglutinare la rece) se diluează plasma aflată încă la temperatura corpului (!) cu soluţie NaCl fiziologică (în proporţii de la 1 : 8 pînă la 1 : 1 024). Se adaugă eritrocitele, se ţin eprubetele la 4° (în frigider) timp de 15 ore. Se citeşte titrul de aglutinare (de la + pînă la +++).

La expediere, se trimite spre cercetare sînge citratat (2 părţi natriu citric şi 6 părţi sînge venos) la temperatura corpului (!). Aglutininele la rece apar şi la indivizi sănătoşi ; titruri accentuat crescute se observă în pneumoniile virale şi în boala cronică „idiopatică“ cu aglutinine la rece. Concomitent cu creşterea titrului, se constată o lărgire a zonei optime de temperatură, la care aceste aglutinine la rece devin active.

Testul rezistenţei la căldură după *Hegglin* şi *Maier* (35) se efectuează pentru aflarea rezistenţei la căldură ; este pozitiv în anemia Marchiafava (hemolizine la cald). Sîngele recoltat steril este păstrat timp de 6—24 de ore la 37°. Apare hemoliză (coloraţie roşie a serului) după 6 sau 24 de ore. În anemia Marchiafava, acest test este mai sigur decît aşa-numitul test acid.

Diagnosticul anemiei hemolitice toxice nu poate fi stabilit cu ajutorul testelor funcţionale de diagnostic, ci pe baza anamnezei, a unor anume cercetări biochimice şi a aspectelor citomorfologice. Diagnosticul diferenţial al acestei anemii nu poate fi discutat aici.

Anemiile hemolitice toxice pot fi produse de noxe exogene sau endogene. Din prima categorie, factorul provocator cel mai important poate fi considerat plumbul, iar din a doua, retenţia de substanţe ureice (alte noxe exogene cu acţiune toxică-hemolitică : saponina, otrăvuri din ciuperci, hidrogenul arseniat şi hidrogenul sulfurat, iar dintre substanţele terapeutice, sulfamidele, *extractum filicis*, atebrina ş.a.). Anemii hemolitice toxice mai pot surveni ca simptom în diferite boli, ca, de exemplu, în aşa-numitele colagenoze, în infecţii bacteriene, eclampsie ş.a.

O formă particulară de anemie hemolitică toxică o reprezintă anemiile hemolitice enzimopenice (67). Acestea sînt anemii hemolitice corpusculare şi au drept cauză un deficit înnăscut de glutation redus şi de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază. În cazul expunerii la anumite noxe exogene (ingestia de *Vicia fava* : „favism“ ; fenacetină, sulfadrogen ş.a.), la aceşti bolnavi survine o criză hemolitică. Diagnosticul se stabileşte prin punerea în evidenţă biochimică a lipsei glucoză-6-fosfat-dehidrogenazei (5).

Cauza altor anemii hemolitice de tip corpuscular este un defect înnăscut al metabolismului hemoglobinei : HbF în talasemie, HbS în drepanocitoză ; din punct de vedere practic, acestea sînt cele mai importante dintre bolile de acest tip ; amănunte vezi la *Betke* (4). Evidenţierea lor se face prin electroforeza Hb

Anemii infecțioase și tumorale

În special în acest domeniu, examenele funcționale cele mai importante teoretic sînt rareori și cele mai folositoare. Patogenia acestor anemii este complexă, astfel încît aici nu vor putea fi schițate decît unele aspecte mai importante din punct de vedere practic. De altminteri, rezistența la tratament a majorității acestor anemii (în special anemiile tumorale) restrînge mult eforturile de diagnostic.

Anemiile sînt de regulă hipocrome (indice de culoare sub 1,0 ; Hb eritrocitară sub 27 γγ) sau, mai rar, normocrome ; rareori apar forme megalocitare (în leucoza acută și în mielom). În măduva osoasă lipsește, cel mai adesea, proliferarea reactivă a eritropoiezei, observată în anemiile posthemoragice, remarcîndu-se în schimb atipii citomorfologice ale granulopoiezei (atipii ale granulațiilor ; disociație a maturației nucleu-citoplasmă).

În testul oral de resorbție a fierului, curba de resorbție este plată și poate să indice — prin scăderea concentrației fierului seric — o sustragere a fierului, numai în cazul cînd există, în plus, pierderi de fier către exterior (sîngerări în carcinoame).

Totuși, metabolismul hemoglobinei nu este deprimat, așa cum s-ar putea presupune după curba plată din testul oral de resorbție a fierului, ci, dimpotrivă, este mai activ, după cum arată cercetările de dinamică a fierului.

În infecții, atît la om cît și la animalele de experiență, resorbția fierului este crescută (16). În cercetările de topică a fierului, ^{59}Fe apare preponderent la nivelul ficatului și splinei, și nu la nivelul măduvei osoase (sacrum), ca la persoanele sănătoase. Această îmbogățire evidentă în fier și preponderentă în sistemul reticulohistiocitar pare să se țină de funcția „otrăvitoare“ a fierului (45).

Rata de dispariție a ^{59}Fe din serul sanguin este foarte accelerată, atît în infecție cît și în tumorile maligne (fig. 218) ; la acești bolnavi circulația fierului este crescută la de 3—4 ori valoarea normală (vezi alte amănunte la *Keiderling* și *Schmidt)* (58). Deși curba de utilizare a ^{59}Fe este plată, turnover-ul crescut al fierului plasmatic și încorporarea accelerată în eritrocite indică o dinamică eritrocitară mărită. În creșterea circulației fierului, joacă un rol important nu numai accelerarea dinamicii hemoglobinei, ci și trecerea ^{59}Fe în sistemul reticulohistiocitar.

De importanță deosebită pentru dezvoltarea unei anemii în infecții (în special cronice) este scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (fig. 219).

În rezumat, în anemiile infecțioase și tumorale există următoarele modificări în dinamica fierului : fierul resorbit în cantitate crescută în tractul intestinal parcurge foarte rapid faza de transport, în cadrul turnover-ului fierului plasmatic, crescut în ansamblu, și este depozitat — cu totul altfel decît la individul sănătos — predominant în ficat și splină. În accelerarea circulației fierului joacă un rol, alături de creș-

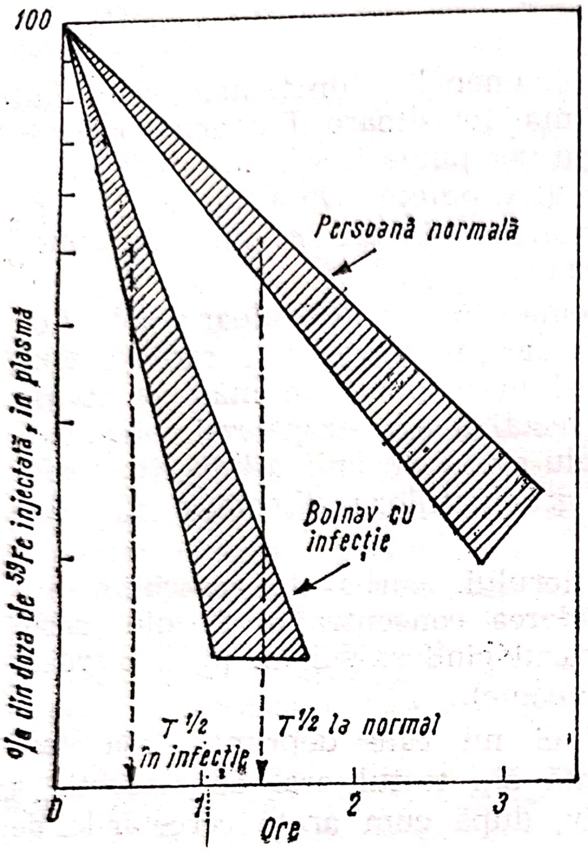


Fig. 218. — Aspect deosebit al clearance-ului fierului radioactiv ^{59}Fe la bolnavi cu infecții și la persoane normale (după *Busch* și colab.).

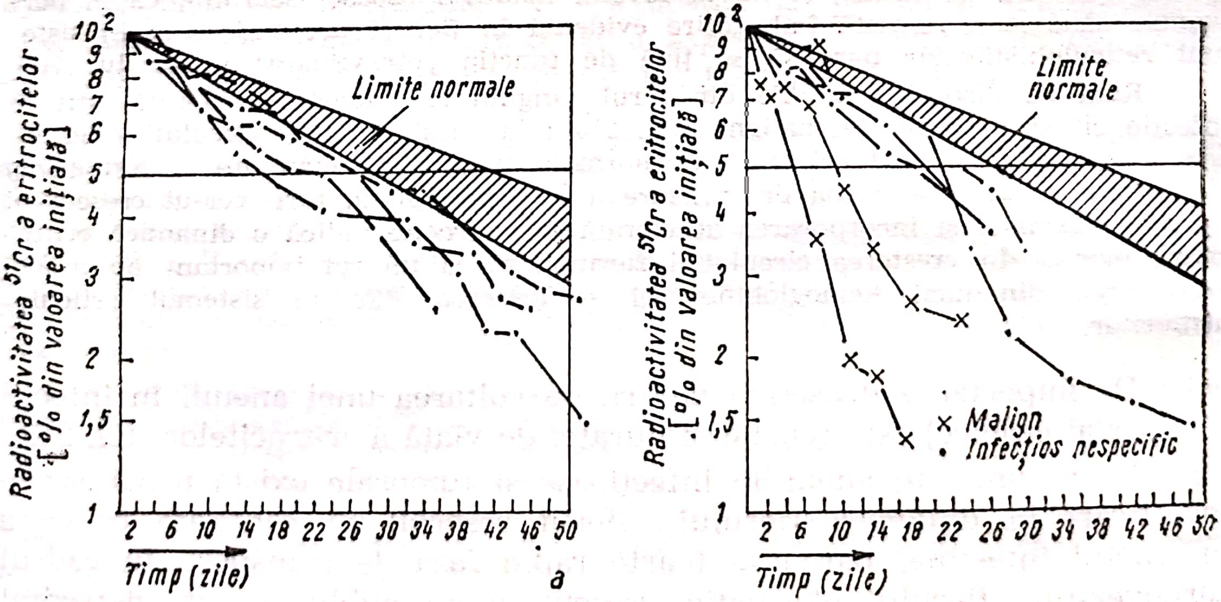


Fig. 219. — Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor în procese inflamatorii. a — în tuberculoză; b — în inflamații cronice nespecifice și în proliferări maligne (după *Keiderling* și *Schmidt*).

terea circulației hemoglobinei, și această depozitare mărită de fier în sistemul celular de apărare. Scurtarea duratei de viață a eritrocitelor deține o poziție de primă importanță în dezvoltarea anemiei, în special în infecțiile cronice.

Metodele de explorare cu vitamina B_{12} nu au o importanță practică deosebită. În carcinomul gastric întins, datorită încetării producerii de factor intrinsec, se poate ajunge la o anemie megaloblastică, iar testul Schilling poate să arate o tulburare de resorbție, de intensitate variabilă.

Concentrația vitaminei B_{12} în ser (metoda cu Euglena) este crescută în leucozele acute și cronice; concentrații serice scăzute s-au observat numai în limfadenoze (47), (tabelul LXXXII, paragraful VIII). Nu s-a putut dovedi că există o „anemie pernicioasă prin supraconsum“, adică o anemie megaloblastică simptomatică, consecutivă unei utilizări crescute a vitaminei B_{12} de către țesutul neoplazic (leucozic). Deși infiltrarea extensivă a peretelui gastric în cadrul unei limfadenoze cronice, la adulți, ar putea duce la apariția unei stări de carență în factor intrinsec, în astfel de cazuri — rare — nu se poate totuși exclude eventualitatea unei simple coincidențe cu o anemie pernicioasă idiopatică (85).

În anemiile tumorale, poate să existe și o carență de vitamină B_6, probabil consecutivă unor necesități crescute în piridoxină sau unei lipse relative de piridoxal-5-fosfat (23).

Atît în infecții, cît și în tumorile maligne se produc modificări ale fracțiunilor proteice ale serului. Capacitatea de a fixa fierul (transferina) este, de regulă, diminuată în ansamblu (vezi fig. 184). Produsele de distrugere a celulelor tumorale par să aibă un rol esențial în hemoliza, care se exprimă prin scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (117).

În carcinoza scheletală extensivă, cu modificare mai mult sau mai puțin completă a hematopoiezei intraosoase și cu mielopoieză extramedulară compensatoare, studiul dinamicii fierului poate să dea rezultate asemănătoare celor din mielofibroză. Diagnosticul diferențial se poate face cu ajutorul unor cercetări speciale (vezi „Bolile hipo- și aplastice ale măduvei osoase“, p. 707).

O formă particulară de „anemie infecțioasă“ o constituie anemia din insuficiența renală cronică în care, bineînțeles, se găsesc aspecte de trecere între anemiile hipo- sau aplastice și anemiile toxice-hemolitice. Pe lîngă scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (metoda cu ^{51}Cr), se constată și tulburări de regenerare prin deprimarea eritropoiezei. Prin dializă, în urma scăderii retenției azotate, aceste modificări retrocedează (parțial), pentru ca o dată cu creșterea din nou a ureei (peste 70 mg%), a creatininei (peste 2 mg%) și a xantoproteinelor (peste 27,5 u.) ele să reapară și să ducă la anemie (7). Mecanismul patogenic privește, probabil, „eritropoietina» ; acest fapt nu este încă sigur, deși există o serie de date care pledează în acest sens. În dezvoltarea anemiei, procesul care se află la baza insuficienței renale (pielonefrită sau nefrită cronică de altă patogenie) nu joacă nici un rol, important fiind numai gradul de distrucției renală (72).

Hemoblastoze

Diagnosticul bolilor neoplazice ale sistemului hematoformator (hemoblastoze) este un diagnostic citomorfologic (tablou sanguin; puncție aspiratoare a măduvei osoase; puncție splenică), histologic (biopsie a măduvei osoase; în anumite situații, biopsie hepatică; puncție sau excizie a ganglionilor limfatici), precum și clinic general. Mai recent, au început să fie folosite şi metode citochimice de cercetare, importante în special pentru diagnosticul diferenţial (vezi „Fosfataza alcalină leucocitară“, p. 702), utile şi în diagnosticul funcţional. În rest, testele de diagnostic funcţional sînt indicate numai în anumite situaţii, pentru probleme speciale.

Leucoze

Anemia, de cele mai multe ori normocromă, mai rar hipercromă, poate avea cauze diferite. Studiul dinamicii fierului arată o scurtare a duratei de viaţă a eritrocitelor prin hemoliză, splina fiind însă relativ rar sediul principal al distrugerii (83). Tendinţa compensatoare a organismului rămîne cel mai adesea ineficientă, deoarece, de regulă, creşterea producerii de hematii nu reuşeşte să egaleze distrucţia accentuată a hematiilor, astfel încît rezultă o anemie relativă aplastic-hemolitică (88). În alte hemoblastoze (de exemplu, în plasmocitom) se produc anemii aplastice (fig. 220). Practic, mielopoieza extramedulară joacă un rol numai în cazul mielozelor cronice (83, 86). Factorii patogenici diferă de la caz la caz ; *Pribilla* şi colab. (90) au găsit cel mai des forma de anemie relativă aplastic-hemolitică. Importanţa practică a unor astfel de date nu este încă precizată ; în cazul unei hemolize splenice accentuate trebuie luată în consideraţie eventualitatea unei splenectomii.

Anemiile hemolitice serogene, cu test Coombs pozitiv, sînt rare şi survin cel mai adesea în hemoblastozele reticulohistiocitare.

Testele de provocare a sistemului granulopoietic cu Pyrexal sau Pyrifer (vezi p 710, 711) dau, în diversele hemoblastoze, o curbă plată patologică şi, uneori, o scădere paradoxală (fig. 221). Importanţa diagnostică a acestor teste este mică.

Aceste cercetări au o valoare practică mai mare în cursul tratamentului, în special pentru a decela tulburările postterapeutice ale granulopoiezei, care este foarte sensibilă faţă de majoritatea citostaticelor. În principiu, rezultatele sînt evaluate în acelaşi fel ca testele funcţionale în stările primitiv aplastice sau anafilactic-aplastice (vezi „Bolile aplastice ale măduvei osoase ; agranulocitoza“). Dacă în cursul unui tratament cu citostatice a survenit o neutropenie persistentă, iar la testele cu Pyrexal sau Pyrifer — repetate (!) — nu se obţine o creştere sau se menţine o deviere la stînga, prognosticul este nefavorabil. Ele întăresc datele pe care le dau în acest sens cercetările morfologice (aplazie a granulopoiezei, de cele mai multe ori a totalităţii măduvei osoase), indicînd o lezare terapeutică ireparabilă care, nu foarte rareori, survine şi fără o supradozare.

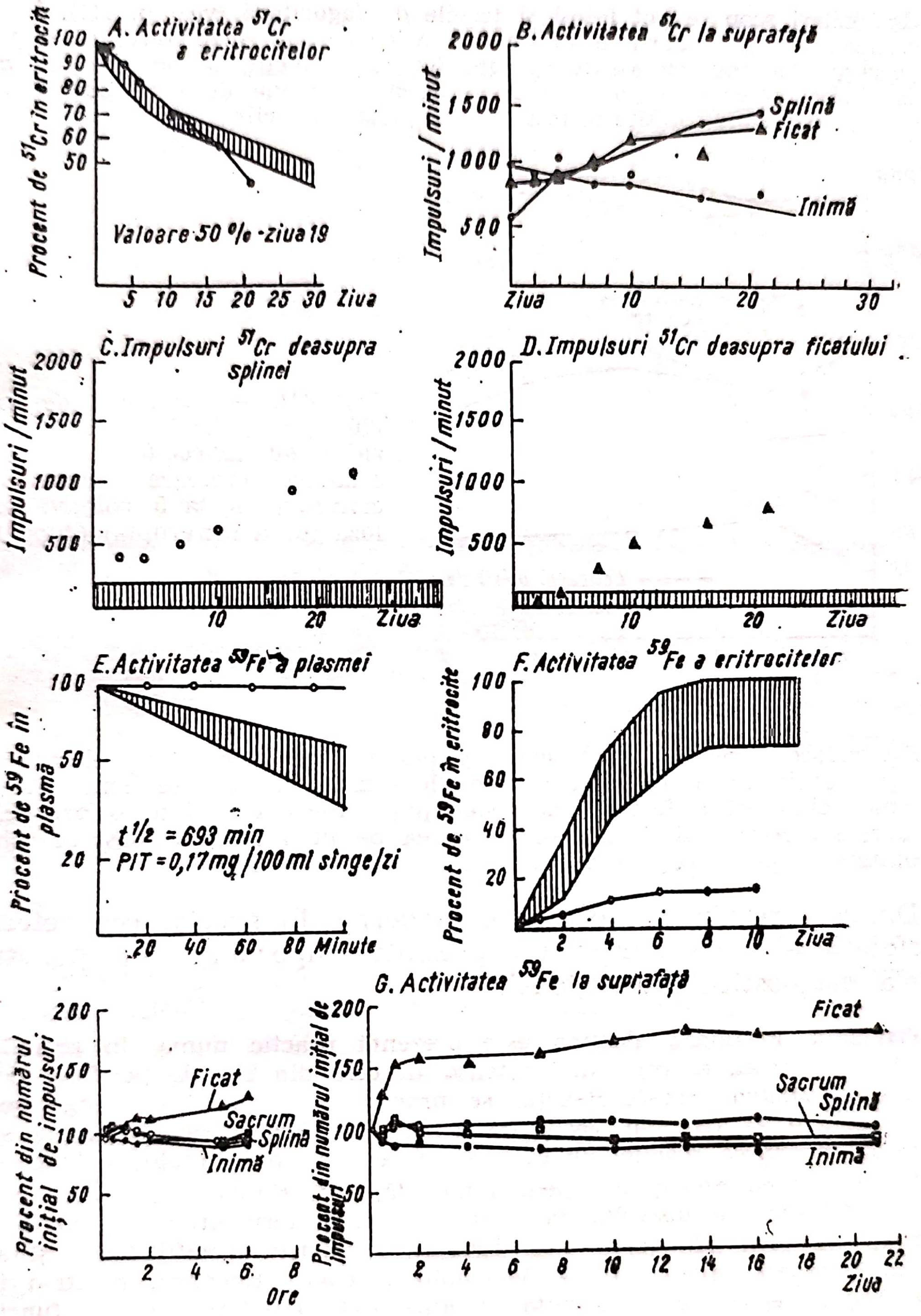


Fig. 220. — Rezultatele cercetării cu ^{59}*Fe și* ^{51}*Cr (metoda simultană) în plasmocitom.* În această observație, se constată o scurtare a duratei de viață „aparentă" a eritrocitelor la 19 zile și eritroclazie predominant în splină. Turnover-ul fierului seric diminuat, rata de încorporare a ^{59}Fe în eritrocite scăzută, trecerea ^{59}Fe în ficat, cu formare de platou. În ansamblu, rezultatele pledează pentru o anemie aplastică-hemolitică [din *Pribilla, W.* și colab.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965). 988].

În acelaşi scop se pot folosi şi testele de fagocitoză (vezi p. 711). În mielozele cronice, *Remy* a găsit o diminuare a capacităţii fagocitare, care pe plan clinic corespunde unei rezistenţe scăzute faţă de infecţii, la bolnavii cu mieloză cronică. Datele referitoare la rezultatele acestor metode de cercetare sînt puţin numeroase, ele nefiind folosite în practica diagnosticului clinic.

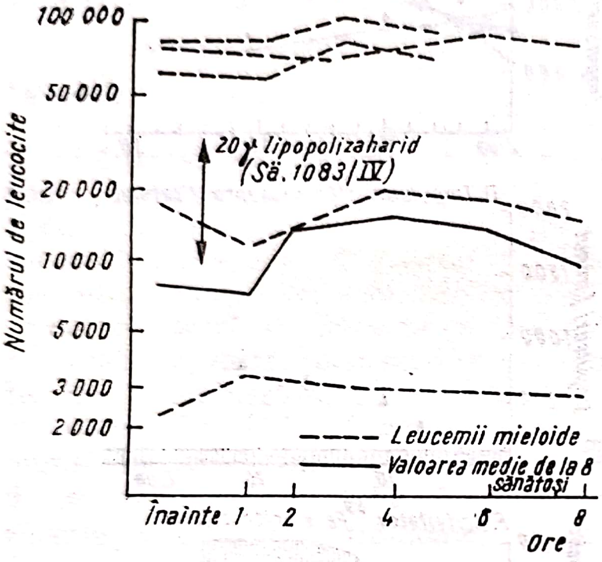


Fig. 221. — Acţiunea de excitare (20 γ lipopolizaharid i.v.) *a numărului de leucocite,* la 8 indivizi sănătoşi (valoare medie = linia continuă) şi la 5 bolnavi cu mieloză (linia întreruptă) (după *Remy*).

Electroforeza celulară (98), care se bazează pe încărcătura electrică diferită a granulocitelor normale şi a celor leucemice şi permite construirea unei „ferograme celulare", a fost de asemenea puţin folosită în interes practic. Pînă acum, aceste cercetări şi-au dovedit valoarea pe plan teoretic, deşi se schiţează şi posibilitatea folosirii lor în practică (97).

Dintre cercetările citochimice moderne, în special cea referitoare la fosfataza alcalină leucocitară prezintă importanţă din punctul de vedere al diagnosticului funcţional.

Principiu. Fosfataza alcalină este prezentă practic numai în granulocitele neutrofile, activitatea ei fiind mai intensă în cele din sîngele periferic decît în celulele din măduva osoasă. Reacţia se practică pe frotiuri de sînge periferic care nu trebuie să fie mai vechi de 3 zile. Frotiurile trebuie să fie subţiri, deoarece interpretarea reacţiei nu se poate face decît pe granulocite bine etalate.

În metoda cu azocuplare (pentru metodă, vezi *Kaplow*) (57), care este cea mai mult folosită, se dezvoltă la locul activităţii fermentului (citoplasmă), la un pH de 9,4, prin adăugarea unui substrat de natriu α-naftil-fosfat şi a unei substanţe colorante (sare albastră Variamin B conc., Hoechst), printr-o reacţie simultană, un depozit de substanţă colorată (naftol + diazotat) ; în funcţie de intensitatea reacţiei, granulocitele neutrofile (se observă cel mult 500) sînt împărţite în 4 sau 5 grade. Neutrofilele calculate în procente sînt multiplicate cu cifra clasei lor (grupa 1 cu 1×, 2 cu 2× ş.a.m.d.) ; suma reprezintă „indexul". Valorile normale diferă în funcţie de metoda de apreciere (modificare, vezi *Remy*) (94), fapt de care trebuie să se ţină seamă cînd se face interpretarea (tabelul LXXXVI).

TABELUL LXXXVI

Exemplu pentru determinarea indexului fosfatazei alcaline leucocitare. În funcție de intensitatea reacției, se împart 100 sau, mai bine, 500 de granulocite neutrofile în 5 clase id reacție. Multiplicarea cu factorul respectiv de clasă (de exemplu clasa II de reacție — 40% = 2 × 40) și sumarea acestor valori dă „indexul", care în modificarea lui Remy este, în mod normal, de 180 ± 50[94]

Clasa de reacție	Numărul de neutrofile (sau neutrofile %)	Număr × factorul de clasă
0	10	0
I	20	20
II	40	80
III	20	60
IV	10	40

Index: 200

Pentru tehnică vezi *Merker* și *Heilmeyer*[71], precum și *Remy*[94]. Valori normale: după *Heilmeyer*, 10—100; după *Remy*, 130—230.

Important, din punct de vedere practic, este faptul că în imensa majoritate a cazurilor de mieloză cronică (leucemii mieloice cronice) se constată o scădere extremă a indexului fosfatazei alcaline, pe cînd în reacțiile mieloide (reacții „leucemoide"), ca de exemplu în septicemii, în faza regenerativă a unei agranulocitoze, precum și în mielofibroză sau osteomieloscleroză, acest index este mărit. Același lucru se întîmplă, de regulă, în cazul leucocitozei din policitemia adevărată, pe cînd în poliglobulie (simptomatică), de altfel greu de diagnosticat, indexul este în limite normale (fig. 222).

Există, desigur, o serie de excepții și particularități, care limitează valoarea diagnostică a acestei metode. În primul rînd, în remisiunea postterapeutică a unei mieloze cronice indexul crește, probabil datorită faptului că în sîngele periferic ajunge acum o proporție mai mare de neutrofile fără defectul de genă (cromozom 21), care este frecvent în mieloza cronică. O dată cu creșterea proporției de granulocite neutrofile normale, crește și fosfataza alcalină leucocitară, pentru ca în recidiva leucozei ea să scadă din nou. În acest caz, lămurirea o aduce anamneza.

Mai important este faptul că aproximativ la una din două observații de mielofibroză sau osteomieloscleroză se constată un index normal sau scăzut. Pînă se va acumula o experiență mai bogată este necesar să nu se mai acorde fosfatazei alcaline leucocitare o valoare aproape patognomonică pentru diagnosticul diferențial între mieloza cronică și reacția mieloidă din mielofibroză sau osteomieloscleroză.

În limfogranulomatoză, creșterea indexului fosfatazei alcaline leucocitare arată, de regulă, activitatea procesului sau anunță o recidivă după o remisiune obţinută prin radioterapie sau prin tratament cu citostatice. Ca şi în mieloza cronică, şi aici, observarea dinamică este de mai mare valoare decît o determinare izolată (o privire de ansamblu recentă, vezi la *Merker)* (70).

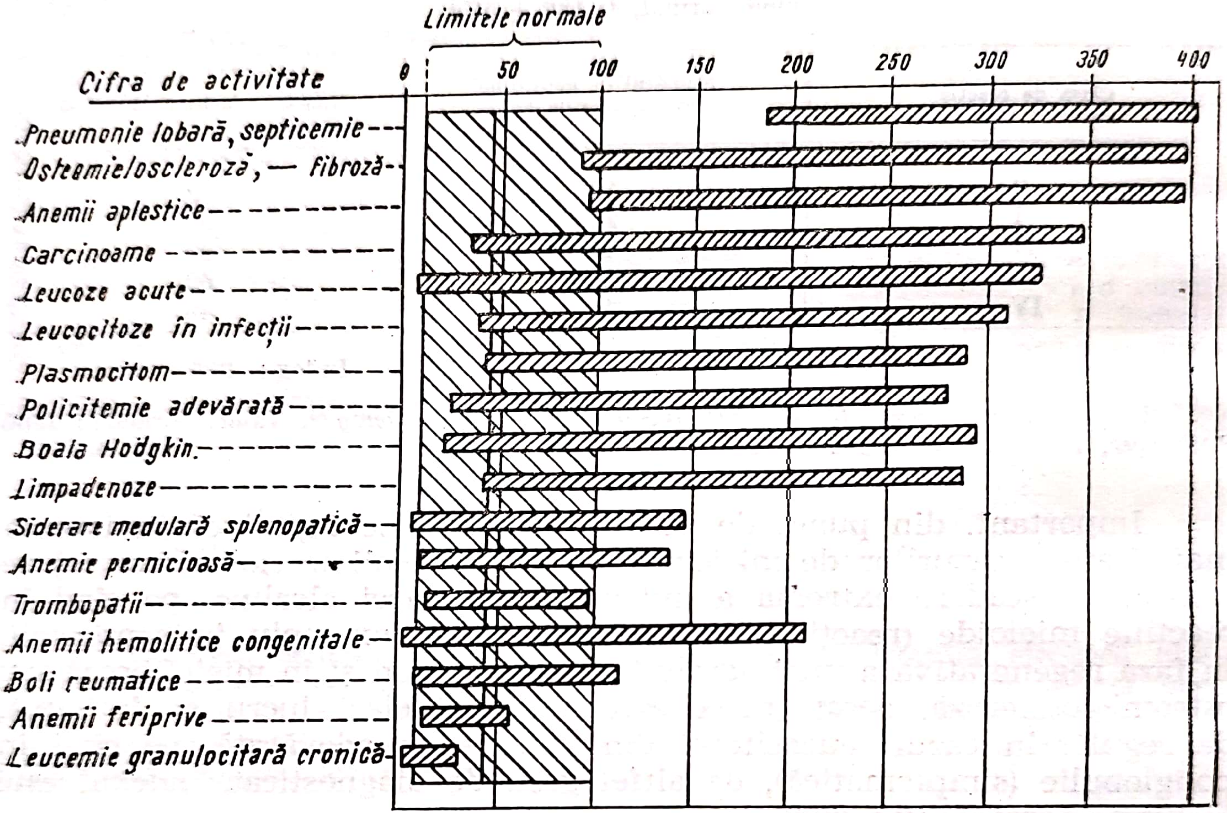


Fig. 222. — Modificările fosfatazei alcaline leucocitare (FAL) în cele mai variate tablouri de boală. Deosebit de importante sînt valorile crescute ale FAL în septicemie, osteomieloscleroză şi policitemia adevărată, contrastînd cu scăderile extreme din leucemiile mieloice cronice (după *Merker* şi *Heilmeyer).*

Alte metode citochimice de cercetare nu au încă valoare sau au o valoare limitată pentru diagnosticul de rutină — în parte fiind vorba de procedee care au foarte puţin de a face cu diagnosticul funcţional clinic al hemoblastozelor —, deşi, în principiu, orice modificare morfologică are la bază o modificare funcţională a celulei şi poate servi pentru diagnosticul funcţional.

Esteraze nespecifice (pentru definiţie vezi *Gomori)* (29). Şi cercetările personale *(Lamprecht)* (61), au arătat că se pot obţine rezultate bune cu metoda preconizată de *Löffler* (66) ; monocitele şi celulele-suşe monocitoide prezintă o activitate mai intensă decît alte leucocite. *Löffler* consideră că activitatea cea mai intensă se constată în leucemiile monocitare adevărate *(Schilling)*. Metoda de punere în evidenţă este mai sensibilă decît reacţia peroxidazelor (modificare : *Undritz)* (111), care se foloseşte în cercetări de diferenţiere similare.

O valoare teoretică prezintă şi determinarea dehidrogenazei acidului lactic şi a dehidrogenazei acidului glutamic (93), dar pînă acum ele nu au putut fi folosite în scop diagnostic.

Colorația PAS ar putea fi de folos în unele împrejurări, în diagnosticul diferențial al leucozelor mielogene și limfogene ale copilului, deoarece în celulele-sușe limfatice se pare că se găsesc granule PAS-pozitive (34).

Evidențierea histochimică a fierului (metoda *Neth*) (80), ar putea să furnizeze criterii suplimentare de diferențiere între leucozele cu celule blastice și stările aplastice ale măduvei cu proliferare de elemente reticulohistiocitare atipice. (O privire de ansamblu asupra metodelor histiocitare și citochimice în hematologie : Simpozionul din Freiburg, 1963, Ed. Springer).

Cercetările asupra metabolismului vitaminei B_{12} au dat o serie mare de rezultate importante (46), totuși ele nu au fost decît puțin folosite pînă acum în scopuri practice (amănunte în tabelul LXXXII, paragraful VIII). Ele ar putea totuși contribui la lămurirea mecanismului patogenic al unei anemii megaloblastice (de exemplu, limfadenoză). După cum s-a mai spus, în aceste anemii par să joace un rol stările de carență în factor intrinsec, care pot fi demonstrate prin testul Schilling, în timp ce pentru așa-numita „anemie pernicioasă prin supraconsum“ nu s-au adus astfel de dovezi.

Cercetările asupra metabolismului proteinelor au, de asemenea, o valoare practică minoră în leucoze, dobîndind o însemnătate mai mare numai în anumite situații speciale. Imunelectroforeza (30), reprezintă însă o excepție, ea avînd o importanță diagnostică majoră în plasmocitom, în macroglobulinemia *Waldenström* și, mai ales, pentru demonstrarea hemoblastozelor paraproteinemice (107). Paraproteinele sînt substanțe proteice patologice cu caracter globulinic. Electroforetic, în anumite condiții, folosindu-se seruri antiparaproteinice specifice (cele mai folosite sînt serurile imune de cal și de iepure de casă, fabrica Behring), se pot construi curbe de precipitare caracteristice pentru o paraproteină (și pentru macroglobulină — o formă particulară de paraproteină). În mielom, evidențierea paraproteinei (în ser și în urină) reprezintă astăzi metoda diagnostică cea mai sigură, depășind cu mult în valoare studiul citomorfologic (puncția sternală) și, mai ales, pe cel radiologic (evidențierea focarelor de osteoliză). Bineînțeles, în cazul imunoelectroforezei este vorba de o metodă care nu are nici o legătură cu diagnosticul funcțional.

Datele furnizate de electroforeza pe hîrtie (116), nu sînt caracteristice și au carecare valoare numai în mielom ; din această cauză, s-a renunțat la clasificarea veche a acestei boli, care utiliza rezultatele electroforezei pe hîrtie (α-, β- și γ-plasmocitom), și se preferă astăzi o clasificare după criterii imunoelectroforetice (γ-globulină $= \gamma G$, β_2-A-paraproteină $= \gamma A$, β_2M-paraproteină $= \gamma M$).

Polycythaemia vera

În concepția actuală, *polycythaemia vera* nu reprezintă o boală de sînge leucemică în sensul restrîns, ci o stare eritroproliferativă de cauză necunoscută, de cele mai multe ori cu evoluție lungă. Clasificarea acestei boli drept așa-numita „myeloproliferative disorder“ (13) nu are valoare definitorie. Diagnosticul se face cu metodele de cercetare cunoscute și cu ajutorul determinării fosfatazei alcaline leucocitare (vezi p. 702).

În sensul diagnosticului funcțional sînt utilizabile, în anumite limite, metodele care explorează dinamica ^{59}Fe (fig. 223). După un tratament cu ^{32}P, care a adus la remisiune, repetarea cercetării arată o normalizare a clearance-ului fierului (fig. 224). Datele nu sînt absolut patognomonice, ele putînd fi înregistrate uneori și în poliglobulie (reactivă).

Important, din punct de vedere practic, este faptul că o parte considerabilă din cazurile de *polycythaemia vera*, după *Klima* şi colab. (59), aproximativ 20%; după *Dameshek* (13), „toate“, se transformă terminal într-o mielofibroză. În această fază a bolii, injecţiile cu ^{32}P

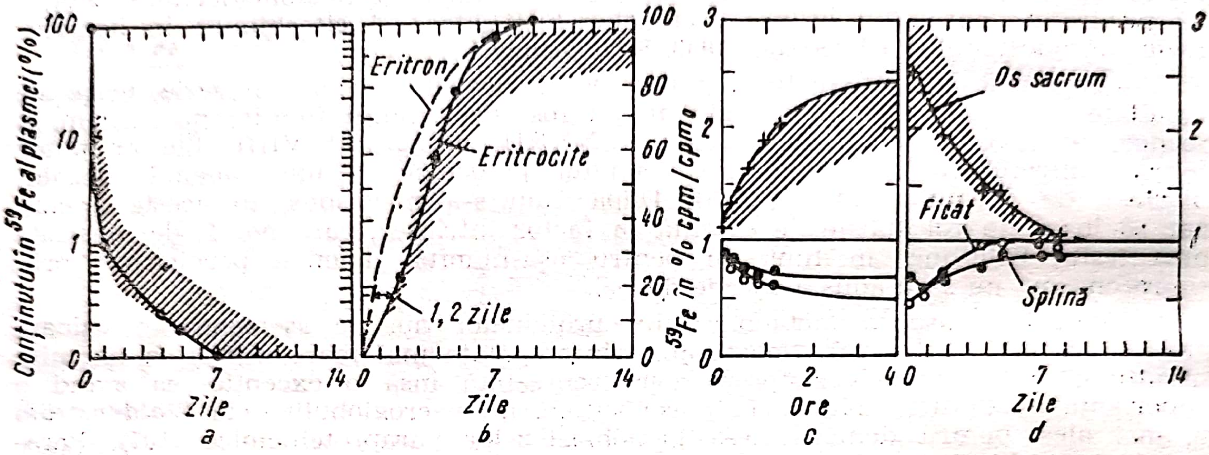


Fig. 223. — Dinamica ^{59}Fe în policitemia adevărată. Emigrare accelerată a fierului din plasmă *(a)*, ca o încorporare cantitativă şi rapidă în eritrocite şi o marcată accelerare a intrării în măduva osoasă *(b)*, ceea ce iese în evidenţă şi în *(c)*. În zilele care urmează *(d)*, ieşirea ^{59}Fe din măduva osoasă se face în limitele normale (după *Pollycove*).

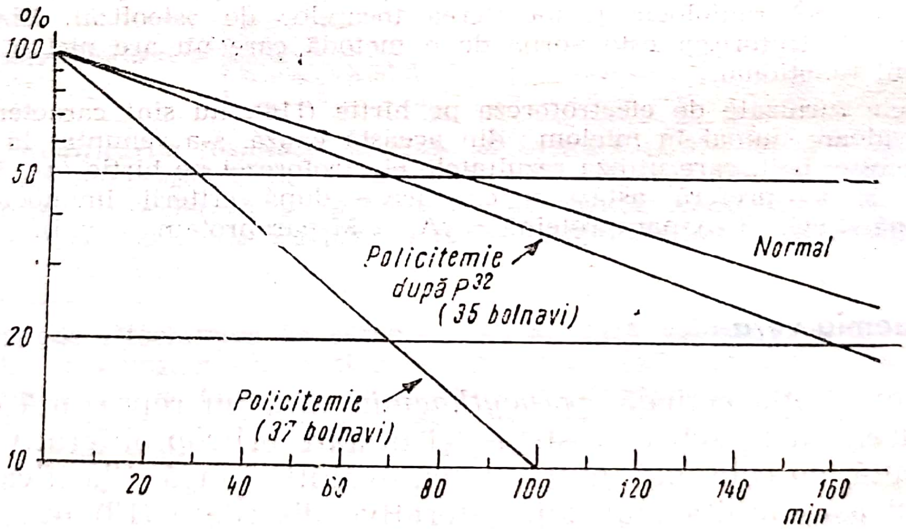


Fig. 224. — Capacitatea de emigrare din curentul sanguin a ^{59}Fe legat de transferină, la bolnavi cu policitemie adevărată, înainte şi după tratament cu ^{32}P (după *Horst* şi colab.).

şi orice altă terapie (citostatice) sînt contraindicate, deoarece ele ar putea duce la o diminuare şi mai accentuată a hematopoiezei intraosoase. Pentru problematica tratamentului cu ^{32}P, referitor la producerea fibrozei măduvei osoase cu deprimarea hematopoiezei intraosoase, vezi *Burkhardt* (9). Alături de biopsia măduvei osoase, care este metoda cea mai adecvată pentru evidențierea fibrozei măduvei osoase, sînt necesare și explorări ale dinamicii ^{59}Fe. În mielofibroza pronunțată acestea dau rezultate asemănătoare celor din fibrozele medulare „idiopatice" (vezi fig. 225). Modificările de dinamică ale fierului în acest sens sînt de natură a contraindica repetarea injcțiilor cu ^{32}P.

Eritroblastoza (41)

(acută : **Di Guglielmo** ; cronică : **Heilmeyer și Schöner**)

În această hemoblastoză foarte rară, în care procesul leucozic se desfășoară la nivelul eritropoiezei, pot surveni, datorită megaloblastozei, dificultăți în delimitarea față de o anemie pernicioasă (idiopatică sau simptomatică). De obicei, hotărîtoare pentru diagnostic sînt atipiile citomorfologice de grad înalt ale eritroblaștilor proliferați („paraeritroblaști") ; diagnosticul poate fi asigurat, în plus, prin lipsa de răspuns la administrarea parenterală de vitamină B_{12} (nu apare criza reticulocitară). În testul Schilling, nu se înregistrează diminuarea marcată a resorbției, care caracterizează anemia pernicioasă și megaloblastoza simptomatică.

Bolile hipo- și aplastice ale măduvei osoase

Agranulocitoza și trombocitopenia

Etiologic se deosebesc îmbolnăviri simptomatice și „idiopatice" ; pot fi afectate unul (eritropoieza), două (leucopoieza și trombopoieza) sau, cel mai adesea la adulți, toate trei sistemele hematoformatoare (eritro-, granulo- și trombopoieza).

Formele simptomatice pot fi determinate de noxe toxice (benzol ; medicamente, în special citostatice), iradiere sau modificări ale hematopoiezei intraosoase (carcinoze scheletale ; hemoblastoze ; fibroze ale măduvei osoase, acestea, la rîndul lor, polietiologice). Nu este cunoscută cauza formelor „idiopatice" de boală.

Îmbolnăvirile hipo- și aplastice simptomatice ale măduvei osoase, în măsura în care reprezintă un simptom al unei hemoblastoze, vor fi prezentate în capitolele corespunzătoare.

Osteofibroza și mielofibroza

În mielofibroză și în osteomieloscleroză, rezultatele cercetărilor cu ^{59}Fe și ^{51}Cr furnizează rezultate foarte variabile (fig. 225) în funcție de gradul de exprimare a afecțiunii, de localizarea mielopoiezei extraosoase, precum și de felul și gradul hemolizei.

Cercetările de dinamică a fierului, care se fac cu ^{59}Fe, arată deasupra măduvei osoase o foarte slabă încorporare a fierului, din cauza fibrozei, consecutivă hipo- sau aplaziei hematopoiezei intraosoase (în special scheletul trunchiului), respectiv a eritropoiezei. Dimpotrivă, deasupra splinei și a ficatului (hematopoieza extraosoasă) radioactivitatea este accentuată.

Rezultatele explorărilor cu radiocrom (^{51}Cr, vezi „Anemiile hemolitice“, p. 686) sînt variabile, putîndu-se găsi o durată normală de viață

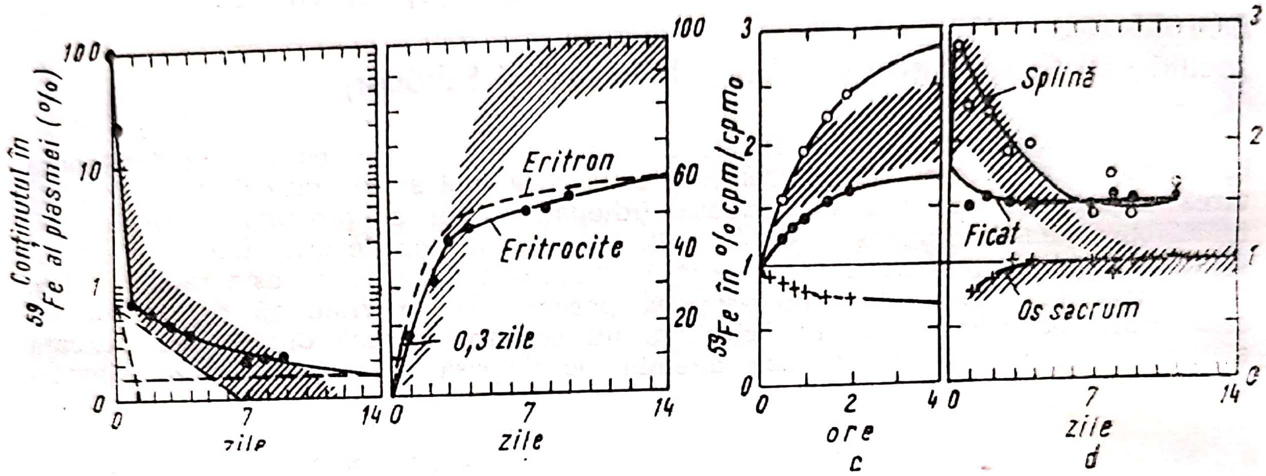


Fig. 225. — Dinamica ^{59}Fe în mielofibroză și osteomieloscleroză. Constatarea cea mai importantă este pătrunderea masivă și rapidă a ^{59}Fe în splină *(c și d)*, în timp ce deasupra osului sacrum radioactivitatea rămîne deosebit de joasă, din cauza fibrozei și aplaziei eritropoiezei. Caracteristică pentru curba splenică este creșterea inițială urmată de o coborîre bruscă cu apariția concomitentă a radioactivității în eritrocitele circulante. În această privință, curba splenică imită pe cea a măduvei osoase de la indivizi sănătoși (vezi și fig. 194) (după *Pollycove*).

a eritrocitelor, precum și (mai frecvent, în special în evoluțiile prelungite) o durată scurtată (84). Ca și în cazul anemiilor hemolitice, mărimea raportului splină-ficat reprezintă criteriul de apreciere cantitativă a eritroclaziei din splină. Determinarea acestui raport dă indicația pentru splenectomie. În cazul hemolizei intravasculare, fără distrucție eritrocitară patologic crescută în splină, intervenția nu este indicată.

Trombocitopeniile vor fi schițate aici, deși tematic ele aparțin capitolului tulburărilor de coagulare a sîngelui (vezi amănunte acolo). Și aici, ca și în agranulocitoză, baza patogenică determinantă trebuie căutată într-o utilizare periferică excesivă, și nu într-o hipoplazie a formării de trombocite. În formele acute este vorba, cel mai adesea, de trombocitopenii alergice (trombocitopenii declanșate de infecții, medicamente). Dimpotrivă, trombocitopenii prin autoanticorpi apar în special în formele care evoluează în puseuri. Pe cînd autoanticorpii antieritrocitari determină o distrugere celulară accelerată, în cazul trombocitopeniilor determinate prin autoanticorpi apar în special tulburări în funcția trombocitelor, ajungîndu-se la o scădere a activității factorului 3 plachetar (102). Determinarea autoanticorpilor îndreptați împotriva trombocitelor se face prin testul Coombs trombocitar, pentru care este necesar să existe cel puțin 60 000 trombocite/µl de sînge. Pentru tehnică, vezi *Landbeck* și *Fischer* (63).

Prin anologie cu determinările cu ^{51}Cr din anemiile hemolitice, pentru a stabili sediul distrugerii trombocitelor și a putea enunța un prognostic în legătură cu rezultatul unei splenectomii, se marchează trombocitele cu ^{51}Cr. Totuşi, datorită unor deficienţe de metodică, rezultatele nu sînt încă satisfăcătoare (vezi amănunte al *Aster* şi *Jandl* (1).

Anemii aplastice

În anemiile aplastice, determinarea numărului de reticulocite şi comportarea acestuia după administrarea de vitamină B_{12}, fier sau transfuzie de sînge au o valoare orientativă. În aceste anemii, numărul de reticulocite, care este anormal de mic, nu creşte de loc sau creşte cu totul nesemnificativ.

Ca şi în mielofibroză, rezultatul explorărilor de dinamică a ^{59}Fe precizează gradul tulburării de formare şi al mielopoiezei extramedulare (fig. 226). În formele severe de boală, reţinerea de ^{59}Fe în măduva osoasă este extrem de scăzută. Datorită faptului că, practic, hematopoieza intraosoasă este absentă, în periferie nu ajung aproape de loc eritrocite marcate radioactiv. În acest caz, radioactivitatea intensă constatată deasupra ficatului şi a splinei nu trebuie interpretată ca o expresie a unei mielopoieze (respectiv eritropoieze) extraosoase, în aceste organe (vezi, prin contrast „Mielofibroza“), ci se datoreşte, în primul rînd, depozitării de ^{59}Fe în sistemul reticulohistiocitar, precum şi hemosiderozei (depunere şi în alte celule).

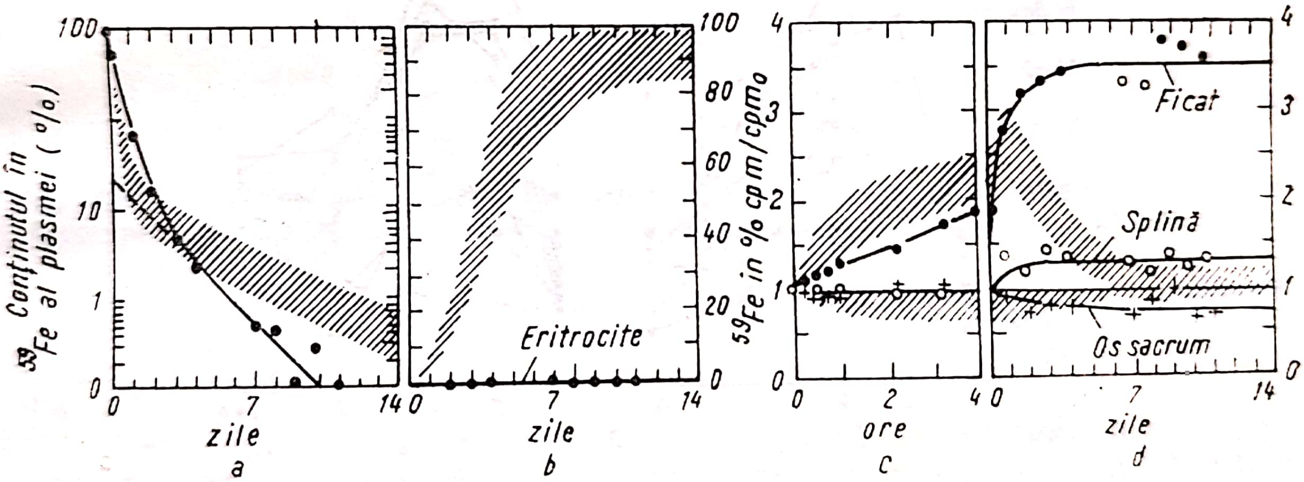


Fig. 226. — Dinamica ^{59}Fe în anemia aplastică. Practic, cu toată lipsa eritropoiezei, în care, în mod normal fierul îşi găseşte principala utilizare, turnover-ul seric al fierului este aproape normal, schimburile petrecîndu-se însă numai între fierul seric şi fierul de depozit (*a*). În curentul circulator nu apar eritrocite marcate radioactiv (*b*), deoarece ^{59}Fe nu poate fi hemoglobinizat avînd în vedere eritropoieza deficitară sau practic absentă. În acest sens pledează şi faptul că la măsurătorile de organ al radioactivităţii, efectuate deasupra măduvei osoase (osul sacrum), nu se înregistrează nici o activitate, partea cea mai importantă din ^{59}Fe injectat pătrunzînd în ficat şi, într-un grad mai mic, în splină (fier de depozit) (*c* şi *d*). După aproximativ 6 zile această deplasare se opreşte (echilibru de circulaţie cu fierul seric) (după *Pollycove*).

Panmieloftizia

În panmieloftizie rezultatele sînt asemănătoare ; aici, din punct de vedere practic-diagnostic, eritropoieza (^{59}Fe) este cea care serveşte drept obiect de cercetare, în cercetările cu radioizotopi. În panmieloftizia idiopatică, stabilirea suplimentară a duratei de viaţă a eritrocitelor, precum şi a raportului splină-ficat cu ^{51}Cr are o *mare* importanţă practică, deoarece în aproximativ jumătate din cazuri există o eritroclazie sporită în splină datorită scăderii concomitente, uneori marcate, a duratei de viaţă a eritrocitelor. Splenectomia (indicată numai în aceste cazuri) poate înlătura una dintre cauzele anemiei, rezultatele paliative fiind mulţumitoare.

Verificarea funcţiei granulopoietice se efectuează cu testele cu Pyrifer (75) şi cu Pyrexal (36).

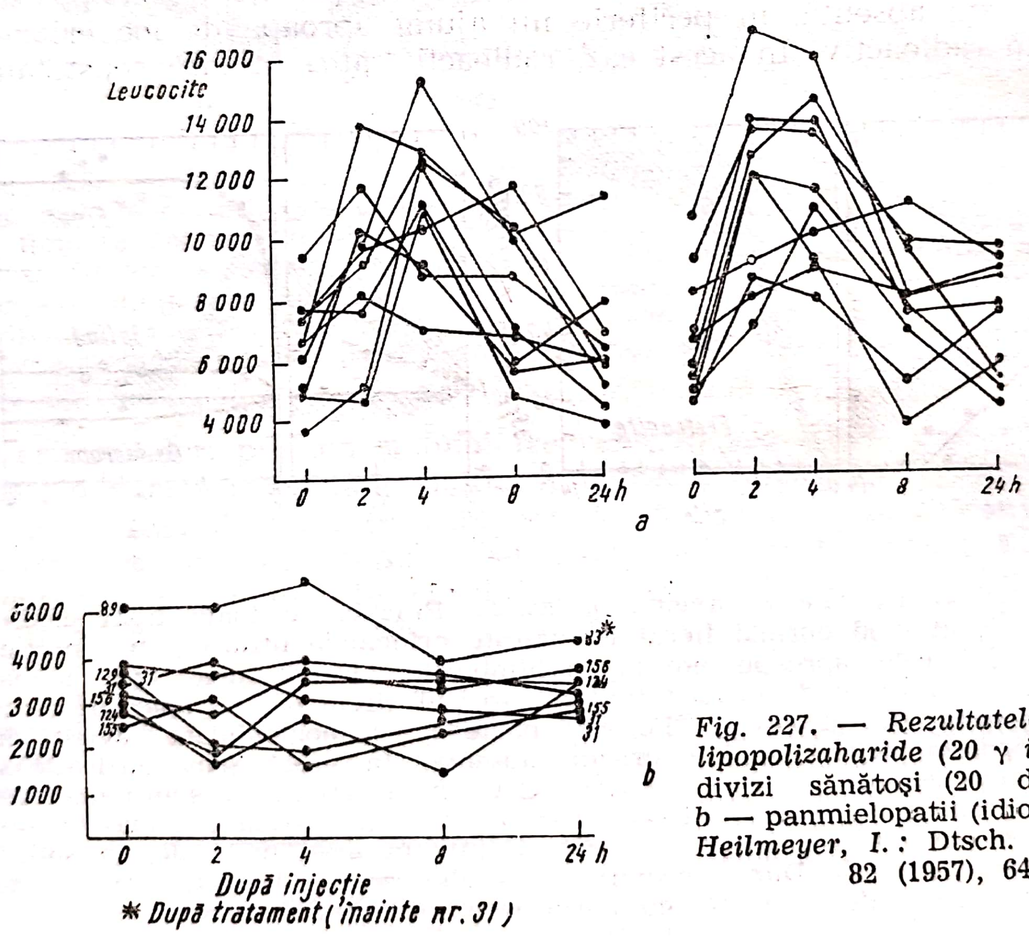


Fig. 227. — *Rezultatele testului cu lipopolizaharide (20 γ i.v.). a* — Indivizi sănătoşi (20 de martori) ; b — panmielopatii (idiopatice). [Din: *Heilmeyer, I.* : Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 644].

Testul cu Pyrexal : dimineaţa, pe nemîncate, după ce se face leucograma, se administrează intravenos 0,04 γ. După 2, 4 şi 8 ore (eventual 24 de ore) se efectuează din nou leucograma ; pînă la 4 ore bolnavul nu mănîncă. În mod normal, survine o leucocitoză cu deviere la stînga, însoţită de o creştere a temperaturii, cel mai adesea neimportantă. În panmieloftizie sau în lezările toxice (de exemplu, benzol, citostatice ş.a.) curba este accentuat turtită (fig. 227). În cazul unor prime teste patologice este necesară repetarea lor şi verificarea suprapunerii rezultatelor.

Testul se combină cu o determinare concomitentă a fosfatazei alcaline leucocitare (vezi p. 702). În timpul apariţiei leucocitozei şi a devierii la stînga trebuie să se producă o mărire a indexului, ca în infecţii (vezi amănunte la *Merker*) (69).

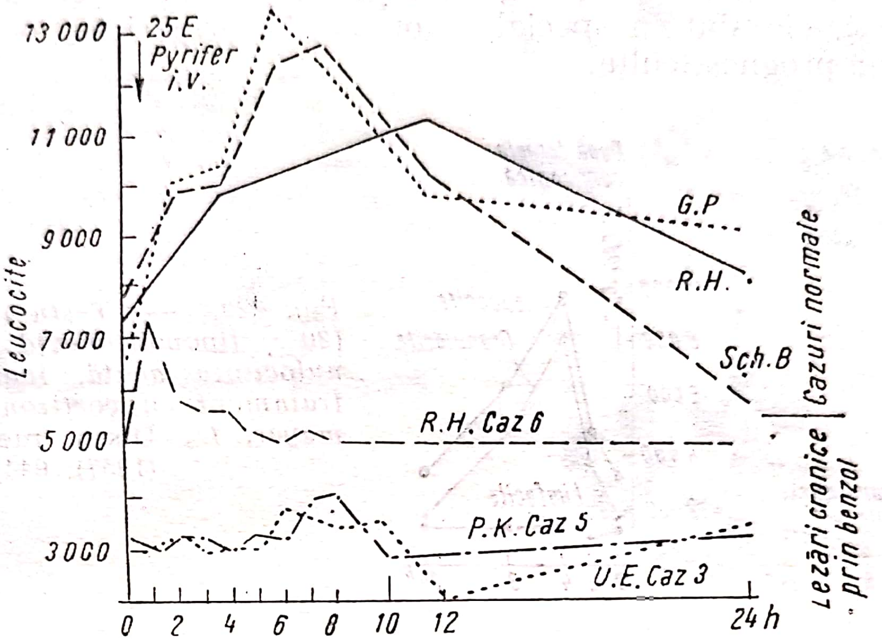


Fig. 228. — Testul cu Pyrifer la 3 persoane fără boli de sînge şi la 3 cu leziuni restante ale măduvei osoase, după panmielopatie produsă de benzol.

Testul cu Pyrifer : se efectuează leucograma pe nemîncate, apoi se injectează intravenos 25 u. Pyrifer ; se efectuează leucograma din oră în oră, pînă la 6 ore. Dacă nu se produce o creştere a temperaturii, testul se repetă cu 50 u. Pyrifer i.v. (fig. 228).

Determinările fagocitozei nu au reuşit să se impună în diagnosticul funcţional clinic al funcţiei medulare leucopoietice, căci limitele variabilităţii rezultatelor sînt atît de mari încît numai în cazul unor modificări grosolane se pot trage concluzii.

În aceste teste (99), se cercetează, *in vitro*, capacitatea fagocitară a granulocitelor sîngelui (în prealabil se determină numărul de granulocite/ml) faţă de bacterii (o anumită cantitate precisă/ml, cel mai adesea stafilococi). După incubare se stabileşte numărul de neutrofile în care se constată bacterii fagocitate. În anumite forme de agranulocitoză, se poate constata un blocaj complet al fagocitozei.

Agranulocitoza

Agranulocitoza se caracterizează printr-o scădere foarte marcată sau o absenţă a granulocitelor neutrofile în sîngele periferic. Cauzele pot fi lezări toxice ale granulopoiezei sau reacţii imunologice alergice (?), care se desfăşoară la nivelul granulocitelor. În prima linie, ca factori declanşatori se situează medicamente ; vedere de ansamblu la *Bock* (6) *Stich* (110).

În agranulocitozele toxice şi în neutropeniile toxice, care sînt mai frecvente (de exemplu, după citostatice), testele amintite mai sus sînt utile pentru evaluarea funcţiei granulopoietice a măduvei oaselor. Repetate frecvent, ele sînt în special valoroase în urmărirea evoluţiei, pentru stabilirea prognosticului.

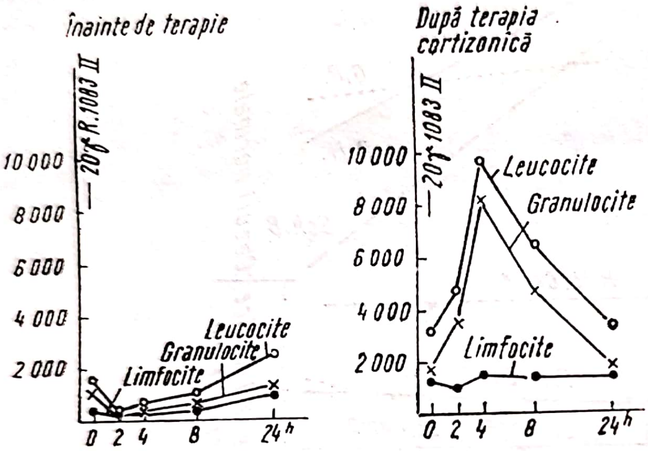


Fig. 229. — Testul cu Pyrexal (20 γ lipopolizaharid i.v.) în agranulocitoza acută, înainte şi după tratament cu cortizon. [Din : *Heilmeyer, I.:* Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 644].

În agranulocitozele de origine „alergică", aceste teste sînt indicate, de regulă, atunci cînd regenerarea granulopoiezei, obişnuită după protecţia cu antibiotice, lipseşte după 8—10 zile. În faza acută cînd la testul cu Pyrexal se observă o curbă turtită (fig. 229), testele sînt în general de prisos.

Desfăşurarea patogenică a agranulocitozelor „alergice" nu este cunoscută cu precizie (fig. 230). Observaţiile experimentale şi clinice sugerează că se produce o reacţie imunologică alergică care are drept urmare, în primul rînd, o aglutinare a granulocitelor, şi numai în al doilea rînd, o lezare directă, supraadăugată, a măduvei osoase. Nu există încă o metodă sigură de evidenţiere a „anticorpilor" antigranulocitari, care să poată fi folosită în scopuri practice.

Testul de aglutinare a leucocitelor (14), ca şi testul consumului de antiglobulină (78, 109), dau rezultate care trebuie interpretate cu prudenţă (73). Granulocitele arată, mult mai frecvent decît eritrocitele, o aglutinare nespecifică, un test pozitiv nefiind încă o dovadă pentru patogenia imunologică alergică. Aglutinarea poate fi datorită unor factori fizicodinamici cu totul nespecifici.

În leucopeniile prin autoanticorpi, anticorpii fixaţi pe celule pot fi evidenţiaţi cu ajutorul marcării cu fluoresceină (21). Sînt de aşteptat precizări noi, pe această cale.

Testele de provocare (fig. 231), printr-o reexpunere a pacienţilor la medicamentul care a determinat agranulocitoza, nu mai au decît un interes istoric. Ele agravează sau chiar primejduiesc situaţia bolnavului şi trebuie înlăturate.

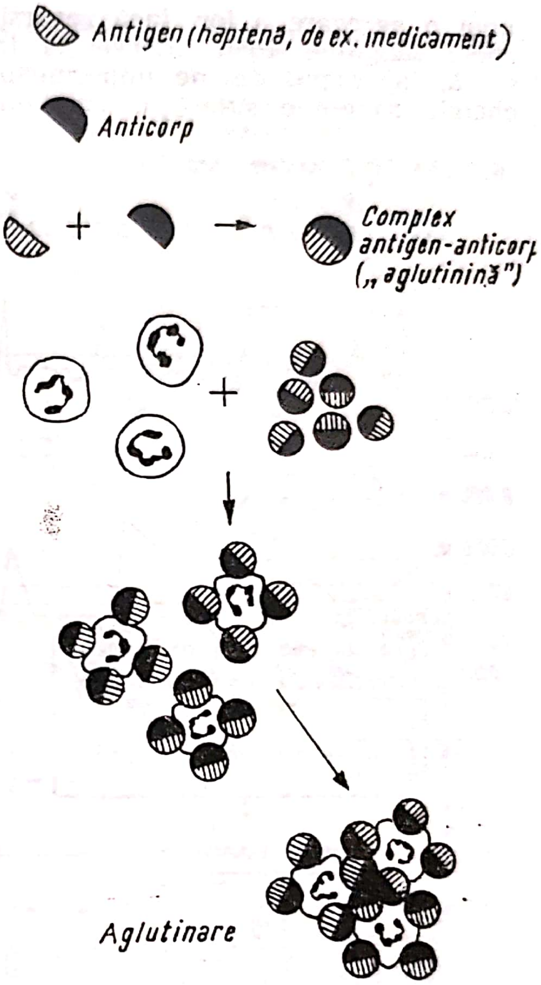

Antigen (haptenă, de ex. medicament)
Anticorp
+
Complex antigen-anticorp („aglutinină")
+
Aglutinare

Fig. 230. — Reprezentare schematică a ipoteticei aglutinări a granulocitelor în agranulocitoza „alergică". Antigenul (medicament) cu caracter de pseudohaptenă se leagă cu autoanticorpul într-o „aglutinină", care acoperă suprafața granulocitelor, determinînd astfel aglutinarea și distrugerea lor. Mai sînt posibile încă două căi, în afară de cea amintită mai sus: antigenul (medicament) este fixat întîi pe suprafața granulocitelor, după care se produce unirea cu anticorpul. Sau: granulocitul se încarcă întîi cu autoanticorpul și apoi cu pseudohaptena. Pentru producerea aglutinării sînt necesari toți trei componenții reacției: „haptena", anticorpii și granulocitele. (Din: *Miescher, P., K. O. Vorlaender:* Immunopathologie im Klinik und Forschung, ediția a 2-a. Thieme, Stuttgart, 1961).

Sindromul hemoragic

Fiziologia hemostazei

Hemostaza, ca parte integrantă din procesul de vindecare a unei plăgi, se realizează prin acțiunea comună a trei factori: peretele vascular, trombocitele (mai bine: plachetele sanguine) și coagularea fibrinei. Hemostaza se desfășoară în 4 faze (fig. 232).

Prima fază constă în formarea unui dop hemostatic de trombocite la locul hemoragiei; se obține o hemostază provizorie. În a 2-a fază, prin activarea trombokinazei sanguine, se formează fibrina. Pentru formarea trombokinazei sanguine activate, pe lîngă factorii plasmatici, este necesar și un factor plachetar. A 3-a fază este reprezentată prin retracția cheagului, iar a 4-a și ultima fază este reprezentată prin fibrinoliză; vezi o prezentare rezumativă la *Quick* (91); *Stefanini* și *Dameshek* (108); *Deutsch* (15); *Gross* (31).

Procesul se desfășoară în felul următor: adenozindifosfatul (ADP) eliberat din trombocite și, probabil, din peretele vascular induce adeziunea plachetelor și apoi o agregare a lor, încă reversibilă. Se ajunge la formarea unui dop de plachete sanguine. Prin intervenţia trombinei, agregarea plachetelor devine ireversibilă, iar dopul devine impermeabil pentru sînge: sub influenţa trombinei plachetele sanguine suferă o „metamorfoză vîscoasă“ şi fuzionează. Cantităţile de

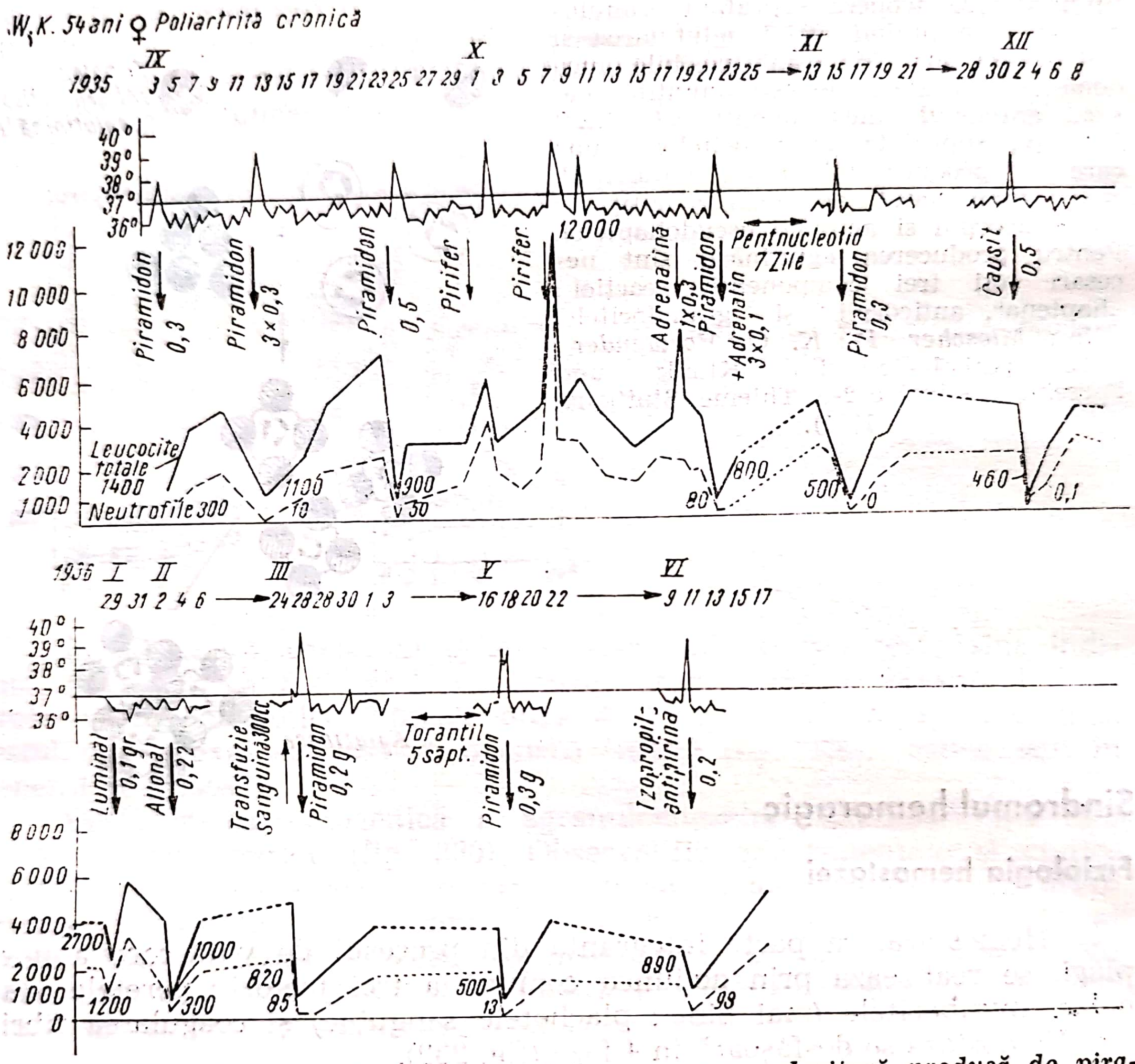


Fig. 231. — Curba de evoluţie a unui bolnav cu agranulocitoză produsă de piramidon şi puseuri provocate experimental (din: *Rohr, K.:* Das menschliche Knochenmark, ediţia a 3-a, Thieme, Stuttgart, 1960).

trombină care au fost necesare pînă acum au luat naştere în timp foarte scurt, în special pe seama formării trombokinazei tisulare. Aceasta din urmă ia naştere prin acţiunea concomitentă a factorului tisular eliberat din celulele lezate şi a factorilor plasmatici V, VII şi X, precum şi a Ca^{++}.

În a 2-a fază se ajunge la formarea fibrinei. Pentru formarea unor cantităţi suficiente de fibrină este necesară activarea trombokinazei sanguine, care începe după eliberarea factorului 3 plachetar (lipoproteidă) şi activarea prin contact a factorilor plasmatici XI şi XII. Mai departe sînt necesari factorii V, X, precum şi, alături de Ca^{++} ambele globuline antihemofilice (factorii VIII

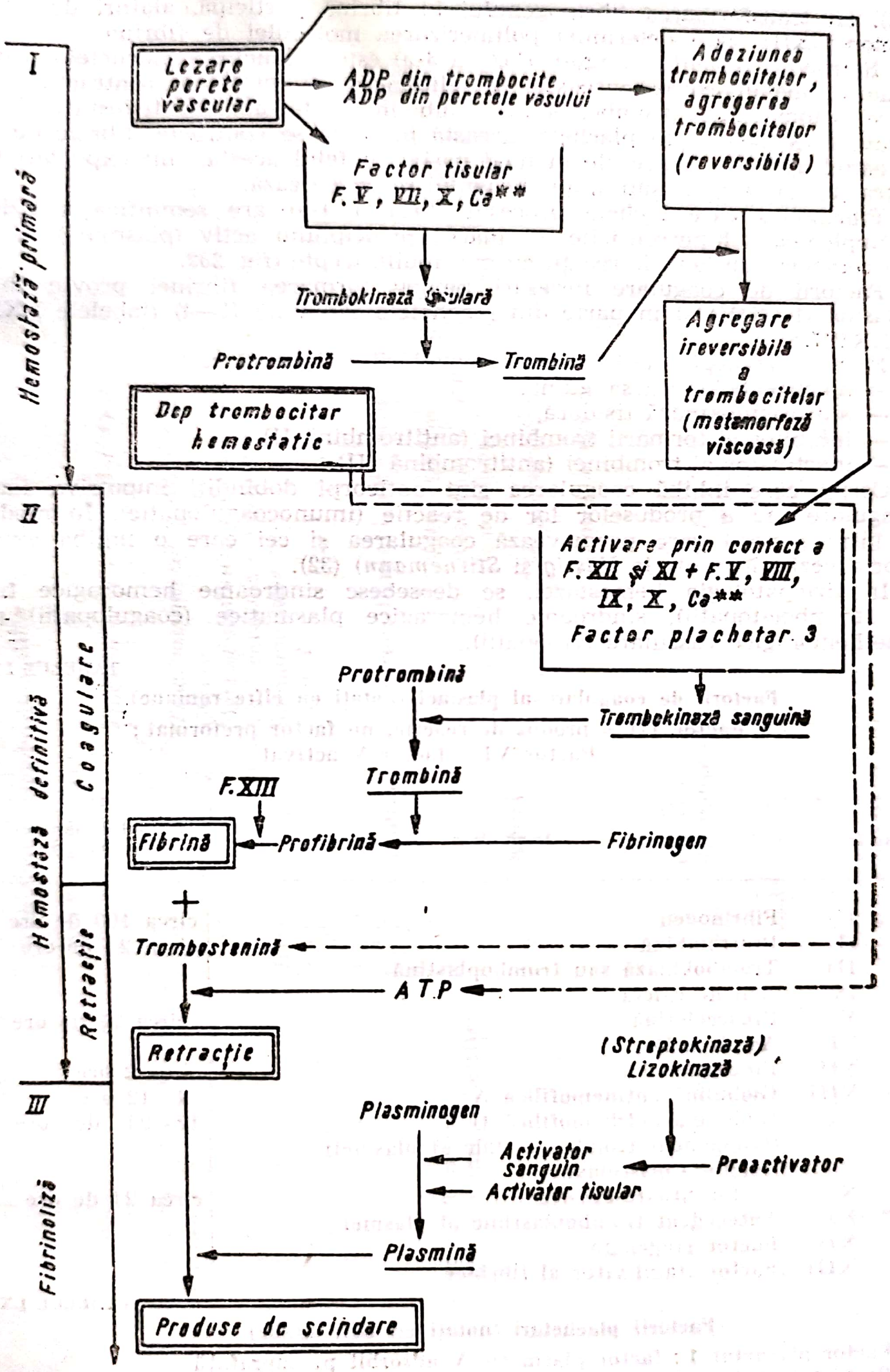

I
Hemostază primară
Lezare perete vascular
ADP din trombocite
ADP din peretele vasului
Adeziunea trombocitelor, agregarea trombocitelor (reversibilă)
Factor tisular
F. V, VII, X, Ca**
Trombokinază tisulară
Protrombină
Trombină
Agregare ireversibilă a trombocitelor (metamorfoză vîscoasă)
Dop trombocitar hemostatic
II
Hemostază definitivă
Coagulare
Retracție
Activare prin contact a F. XII și XI + F. V, VIII, IX, X, Ca**
Factor plachetar 3
Protrombină
Trombokinază sanguină
Trombină
F. XIII
Fibrină
Profibrină
Fibrinogen
+
Trombostenină
ATP
Retracție
III
Fibrinoliză
(Streptokinază)
Lizokinază
Plasminogen
Activator sanguin
Activator tisular
Proactivator
Plasmină
Produse de scindare

Fig. 232. — Schema desfășurării hemostazei (după Landbeck). F — factor plasmatic; ADP — adenozindifosfat; ATP — adenozintrifosfat.

și IX). La transformarea fibrinogenului în fibrină participă, alături de trombină, și factorul XIII, care determină polimerizarea moleculei de fibrină.

Retracția cheagului sanguin (faza a 3-a) este o funcție a plachetelor sanguine. În cadrul metamorfozei vîscoase se eliberează o proteină contractilă asemănătoare actomiozinei (trombostenina). Sub influența adenozintrifosfatului (ATP), eliberat de asemenea din plachete, această proteină se contractă, fibrele de fibrină fiind astfel apropiate între ele în mod pasiv. În felul acesta, sînt expulzați factorii de retracție activați, iar suprafața cheagului se micșorează.

Fibrinoliza care încheie procesul (faza a 4-a) are semnificația fiziologică de a împiedica o hiperretracție. Formarea principiului activ (plasmina) al acestui proces comportă un lanț de reacții cu mai multe trepte (fig. 232).

Factorii de coagulare necesari pentru formarea fibrinei provin în parte din plasmă (I—XIII) și în parte din plachetele sanguine (1—4) (tabelele LXXXVII și LXXXVIII).

Factorii fiziologici de inhibare a coagulării acționează ca :

— antitrombokinază sanguină,
— antitrombokinază tisulară,
— inhibitor al formării trombinei (antitrombină II).
— inactivator al trombinei (antitrombină III).

Corpii care inhibă coagularea sînt anticorpi dobîndiți împotriva factorilor de coagulare sau a produselor lor de reacție (imunocoagulopatie). În mod fiziologic, între factorii care promovează coagularea și cei care o inhibă există un echilibru (vezi amănunte la *Hässig* și *Stirnemann*) (32).

În fiziopatologia hemostazei, se deosebesc sindroame hemoragice trombocitare (trombocitopatii), sindroame hemoragice plasmatice (coagulopatii) și sindroame hemoragice vasculare (vasopatii).

TABELUL LXXXVII

Factorii de coagulare ai plasmei (notați cu cifre romane)

Factor III = produs de reacție, nu factor preformat ;
Factor VI = factor V activat

Număr	Denumirea	Timpul de înjumătățire biologic
F. I	Fibrinogen	circa 100 de ore
F. II	Protrombină	circa 24 de ore
F. III	Trombokinază sau tromboplastină	
F. IV	Ioni de calciu	
F. V	Proaccelerină	circa 24 de ore
(F. VI	Accelerină)	
F. VII	Proconvertină	circa 2 ore
F. VIII	Globulină antihemofilică A	4—12 ore
F. IX	Globulină antihemofilică B (Component tromboplastinic al plasmei) (Factor Christmas)	12—24 de ore
F. X	Factor Stuart-Prower	circa 24 de ore
F. XI	Antecedent tromboplastinic al plasmei	
F. XII	Factor Hageman	
F. XIII	Factor stabilizator al fibrinei	

TABELUL LXXXVIII

Factorii plachetari (notați cu cifre arabe)

Factor plachetar 1 : factor plasmatic V adsorbit pe suprafață
Factor plachetar 2 : sprijină acțiunea trombinei asupra fibrinogenului
Factor plachetar 3 : lipoproteida trombokinazei sanguine
Factor plachetar 4 : inhibă acțiunea heparinei

TABELUL LXXXIX

Clasificarea trombocitopatiilor

(după *Landbeck*)

- I. *Numărul normal de plachete* Tulburare a funcţiei
  - ereditară
    - *Sindrom v. Willebrand-Jürgens*
    - *Trombastenie Glanzmann-Naegeli*
  - dobîndită — Uremie
    - Macroglobulinemie (Waldenström)
    - Vicii cardiace congenitale
    - Splenomegalie
    - Altele?
- II. *Trombocitopenii*
  - a) Tulburare a funcţiei
    - ereditare — Sindrom Fanconi, alte sindroame?
    - dobîndite
      - prin anti-corpi
        - Autoanticorpi (formă cronică)
        - Anticorpi alergici (formă acută)
        - Izoanticorpi (evoluţie acută)
      - nu prin anticorpi
        - În „hipersplenism"
        - Craniofaringiom
  - b) Funcţie normală
    - ereditare — ?
    - dobîndite — prin radiaţii ionizante
      - citostatice
      - alţi agenţi chimici-toxici
      - substanţe microbiene toxice
      - *leucemie*
      - boli maligne
- III. *Trombocitoză* Tulburare a funcţiei
  - ereditară — necunoscut
  - dobîndită — După splenectomie
    - În policitemia adevărată
    - Leucemie mieloică
    - ş.a.

Sindroame hemoragice trombocitare

La baza trombocitopatiilor se află o diminuare a numărului de plachete şi/sau o tulburare a funcţiei plachetare (tabelul LXXXIX). Toate aceste îmbolnăviri au drept element comun o tulburare a primei faze a hemostazei, adică a constituirii dopului plachetar, care se manifestă clinic prin prelungirea *timpului de sîngerare.* Tipul preponderent de sîngerare este reprezentat de *„purpură“*, hemoragii spontane în piele asemănătoare pişcăturilor de purice. Alături de aceste mici hemoragii spontane se produc şi sîngerări traumatice de mărimea unor monede şi, mai rar, cu suprafaţă întinsă. Pe lîngă piele, sînt interesate mucoasele, ca şi organele interne.

În diagnosticul de laborator al tuturor sindroamelor hemoragice, pe primul loc se situează următoarele *metode globale de determinare :* timpul de sîngerare, timpul de coagulare spontană, numărătoarea trombocitelor, rezistenţa capilară. Aceste teste de laborator permit o primă orientare diagnostică (tabelul XC).

TABELUL XC

Rezultatele metodelor globale de determinare în sindroamele hemoragice de origine trombocitară, plasmatică şi vasculară

+ = patologic ; Ø = normal

	Trombocitopatii	Coagulopatii	Vasopatii
Timp de sîngerare	+	Ø	(+)
Timp de coagulare	Ø	+	Ø
Număr de trombocite	+/Ø	Ø	Ø
Rezistenţă capilară	+	Ø	+

Determinarea timpului de sîngerare

1. Metoda cea mai folosită, dar *nu* şi cea mai sigură, este cea preconizată de *Duke :* înţeparea pulpei degetului cu lanţeta pe o adîncime de 3 mm, absorbirea cu hîrtie de filtru a picăturilor de sînge care apar (nu se stoarce plaga !), pînă cînd sîngerarea încetează (nu se presează !). Valorile normale se situează pînă la 3 minute, cele patologice sînt peste 4 minute. În coagulopatii, se poate constata un timp de sîngerare normal, dar se poate ajunge — nu totdeauna — la un timp prelungit de sîngerare secundară.

2. Determinarea timpului de sîngerare după metoda *Ivy* (53), este mai sigură : se realizează o stază la braţ (cu manşeta aparatului de tensiune arterială) (30—40 mm Hg). Se înţeapă pulpa degetului cu o lanţetă — 3 mm adîncime şi aproximativ 2 mm lăţime —, introducînd-o apoi imediat într-un pahar cu soluţie fiziologică de NaCl încălzită în prealabil (37°). Sîngele care iese din plagă se scurge ca un filet spre fund ; se măsoară timpul cît durează acest fenomen. Valorile normale sînt de 3—4 minute, iar cele patologice peste 4 minute.

Pentru a verifica timpul de sîngerare secundară se scoate degetul, se absoarbe cu hîrtie de filtru lichidul aderent la el, se crește staza la 100 mm Hg și se reintroduce degetul în soluția fiziologică de NaCl încălzită. În coagulopatii — în special în hemofilii — apare o sîngerare secundară de lungă durată.

Determinarea timpului de coagulare

Nici una dintre metodele care folosesc sînge capilar (vezi *B. Bürker*) nu sînt precise, doarece sîngele astfel obținut conține și o cantitate necontrolabilă de trombokinază tisulară, care falsifică rezultatele ; în felul acesta pot fi ușor trecute cu vederea tulburările de coagulare din coagulopatii. Numai metodele care folosesc sînge venos dau rezultate *sigure*, ca, de exemplu, metoda *Lee-White* : se recoltează steril 5 ml de sînge venos (a se evita lezări tisulare inutile ! Puncția venoasă se face rapid, direct, cu un ac bine ascuțit). Se introduce cîte 1 ml de sînge în eprubete cu diametrul de 10 mm, încălzite în prealabil la 37°. Acestea sînt puse în termostat de 37°, iar după 3 minute se controlează cheagul din prima eprubetă, prin înclinarea prudentă a eprubetei, repetîndu-se manevra din 30 în 30 de secunde. Se consideră atins timpul de coagulare spontană atunci cînd nivelul sîngelui se înclină și el la aplecarea eprubetei, dar rămîne înclinat și după aducerea eprubetei în poziție verticală. Celelalte două eprubete se controlează la fel. Se face media din cele trei determinări. Valorile normale sînt 8—12 minute.

Este de reținut faptul că, în această metodă, valorile normale se mențin, la hemofilici, atîta timp cît mai există 2—5% globulină AH disponibilă. Totuși, la acești bolnavi, riscul operator este foarte mare ! În astfel de cazuri este necesară determinarea timpului de sîngerare secundară după metoda *Ivy* (53).

Determinarea numărului de trombocite

Numărătoarea plachetelor sanguine în camera de numărat, după metoda *Feisly* și *Lüdin* (17), dă valori pe care se poate conta numai dacă cercetarea se face la microscopul cu contrast de fază. Nu este suficientă o simplă întunecare a cîmpului luminos !

Metoda *Fonio*, folosită în mod obișnuit, este un procedeu indirect în care pot interveni inexactități în următoarea eritrocitelor ; totuși este preferabil să fie folosită atunci cînd nu este posibilă cercetarea în contrast de fază (vezi *Feisly* și *Lüdin*) (17). Un număr de trombocite sub 100 000/µl este sigur patologic, valorile superioare (pînă la 300 000/µl) sînt considerate normale.

Determinarea rezistenței capilare

Cea mai folosită metodă este proba Rumpel-Leede, în care, cu manșeta aparatului de tensiune arterială, plasată pe braț, se exercită timp de 5 minute o presiune cu aproximativ 10—20 mm Hg mai mică decît valoarea presiunii sistolice. Proba este considerată pozitivă dacă sub nivelul manșetei apar — deseori după încetarea compresiunii — puncte hemoragice asemănătoare cu pișcăturile de purice. Aceste puncte purpurice sînt demonstrative, și nu hemoragiile mici care apar în micile pliuri ale pielii strivite la nivelul manșetei. Proba ciupitului după *Jürgens* se realizează prin presarea puternică și scurtă a unui pliu cutanat juxtajugular. Apariția de peşti înseamnă că testul este pozitiv.

Pentru proba care utilizează aspirația descrisă de *Küchmeister* și pentru alte metode, vezi p. 485—487.

Retracţia cheagului este o funcţie a trombocitelor. Retracţia se măsoară : a) ca timp de retracţie şi b) ca activitate de retracţie a plachetelor sanguine. Determinarea retracţiei cheagului reprezintă a doua treaptă a cercetărilor de laborator, treapta testelor funcţionale fiind aplicată atunci cînd metodele globale de determinare indică existenţa unui sindrom hemoragic de cauză trombocitară. Timpul de retracţie este dependent de o funcţie de retracţie satisfăcătoare a plachetelor sanguine, precum şi de o formare la timp şi suficientă a fibrinei.

Determinarea timpului de retracţie

1. Se recoltează 5 ml de sînge venos şi se lasă să stea într-o eprubetă, la temperatura camerei. Se stabileşte momentul în care se produce expulzarea serului. Valorile normale sînt în jur de 30 de minute.

2. Metoda cu sînge capilar după *Hirschboek*. Se pune o picătură de sînge capilar pe o sticlă de ceasornic umplută cu ulei de ricin. Se măsoară timpul care se scurge pînă la apariţia primei fibre fine de fibrină. Este necesară o dublă determinare, iar diferenţa între cele două valori nu trebuie să fie mai mare de 10% ; în caz contrar se repetă determinarea. Valoarea normală este de 32±8 minute.

3. Metoda cu sînge venos după *Benthaus* (3). Determinarea se poate face în baia de apă la 37°. Se utilizează eprubete gradate cu o capacitate de 10 ml, o diviziune corespunzînd la 0,1 ml. Sîngele venos citratat (1 volum citrat de sodiu, 4 vol. sînge venos) se centrifughează 5 minute la 500—1 000 ture/minut. Se amestecă : 9 ml soluţie fiziologică de NaCl
+ 1,0 ml soluţie de clorură de calciu n/40
+ 2—3 picături de soluţie obişnuită de tromboplastină sau de trombină,
se adaugă 1,0 ml plasmă citratată, lipsită de trombocite (vezi mai sus).

Imediat după adăugarea plasmei citratate, amestecul se omogenizează bine prin răsturnarea eprubetei. După aproximativ 3 minute apare coagularea. Se ia atunci eprubeta într-o mînă şi, ţinîndu-o vertical, se roteşte în jurul axei verticale cu cealaltă mînă, energic, de mai multe ori. În felul acesta, cheagul se desface din adeziunea de peretele eprubetei. După un timp de latenţă de 12—13 minute, cheagul începe să se retracte de sus în jos şi dinafară spre mijloc. Micşorarea cheagului progresează continuu.

Evoluţia retracţiei este terminată după aproximativ 3 ore. Atunci se măsoară lungimea cheagului prin raportare la gradaţiile de pe eprubete (vezi mai sus). O diviziune corespunde la o „unitate". Valoarea normală este de mai puţin de 30 de „unităţi" după 3 ore. Retracţia cheagului este patologică mai ales în trombopatii, dar şi în coagulopatii severe.

Rezistenţa elastică a cheagului sanguin poate fi determinată *trombelastografic* (vezi amănunte la *Hartert*) (33). În acest scop, se măsoară fotokimografic rezistenţa elastică a cheagului faţă de o tracţiune rotatorie. Se determină timpul de retracţie (r) (fig. 233 *a*), timpul de formare a trombusului (k) şi elasticitatea maximală a trombusului (m_ε). Măsurarea valorilor r şi k permite stabilirea obiectivă a timpului de coagulare; micşorarea lui m_ε semnifică o elasticitate diminuată a trombusului, care este patognomonică pentru sindroamele hemoragice de origine trombocitară.

Pentru evidențierea trombocitopeniilor alergice produse prin izo- și autoanticorpi sînt necesare cercetări speciale (vezi p. 708).

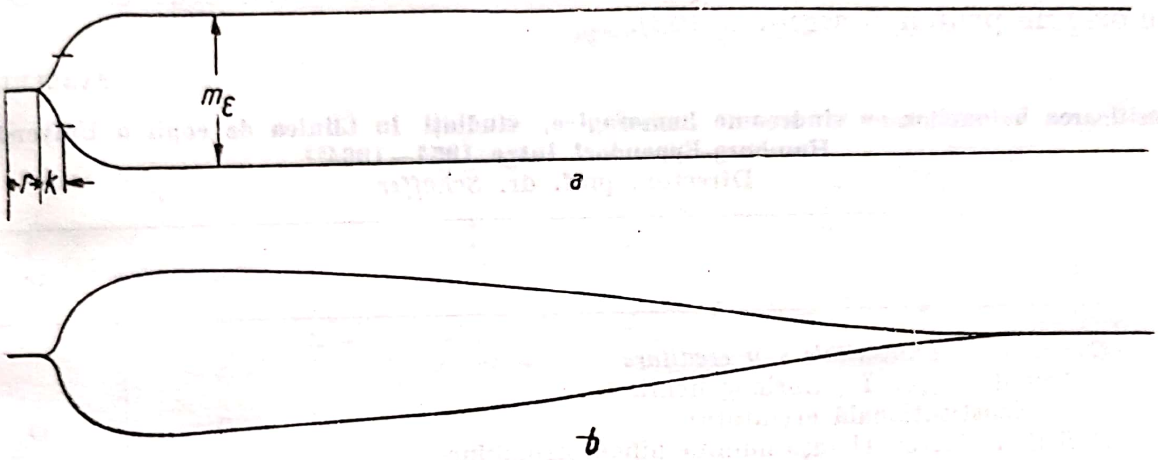


Fig. 233. — a — Trombelastogramă normală. Se măsoară timpul de retracție *(r)*, timpul de formare a trombusului *(k)* și, la nivelul lărgimii maxime a curbei, elasticitatea trombusului *(m_ε)*. *b — Trombelastogramă în tromboliză* (aici fibrinoliză iatrogenă). (Amănunte vezi la p. 725).

Sindroame hemoragice plasmatice. Coagulopatii

Toate aceste tablouri morbide au comun tulburarea formării de fibrină; *timpul de coagulare* este prelungit (tabelul XC), pe cînd timpul de sîngerare, numărul de trombocite și rezistența capilară sînt normale. Ca tip de hemoragie predomină sufuziunile hemoragice traumatice, în piele și în țesuturile moi profunde. În coagulopatia terapeutică (tratament cu dicumarol), primul semn al discraziei hemoragice este, deseori, o hematurie.

Se deosebesc următoarele forme de coagulopatie :

1. Coagulopatii înnăscute :

Aproape totdeauna defecte unice ; foarte rare sînt deficitul combinat sau scăderea accentuată a altor factori de coagulare.

2. Coagulopatii dobîndite :

a) Hepatită : scăderea factorilor II, VII, IX și X. De regulă, fără hemoragii manifeste.

b) Ciroză hepatică decompensată : scăderea factorilor II, VII, IX și X și, pe lîngă aceasta, scăderea factorilor I și V, precum și hiperfibrinoliză.

3. Coagulopatii terapeutice :

a) Supradozare de dicumarol : scăderea factorilor II, VII, IX și X (la fel ca în hepatită).

b) Supradozare de heparină : diminuarea fenomenului de metamorfoză vîscoasă plachetar, inhibarea trombokinazei și a formării trombinei, favorizarea fibrinolizei.

Tabelul XCI, elaborat după datele Clinicii de copii a Universităţii Hamburg-Eppendorf, dă o privire de ansamblu asupra frecvenţei şi importanţei practice a diverselor sindroame hemoragice. Sindromul v. Willebrand-Jürgens nu este inclus printre sindroamele hemoragice trombocitare, deoarece, în concepţia actuală, el este considerat ca o boală de origine primar plasmatică (62).

TABELUL XCI

Clasificarea bolnavilor cu sindroame hemoragice, studiaţi în Clinica de copii a Universităţii Hamburg-Eppendorf între 1954—1964[62]

Director: prof. dr. *Schäffer*

	Copii	Adulţi
I. *Coagulopatii congenitale sau ereditare*		
Deficit de factor I (afibrinogenemie constituţională ereditară)	0	0
Deficit de factor II (aşa-numita hipoprotrombinemie congenitală idiopatică)	0	0
Deficit de factor V (parahemofilie Owren)	2	0
Deficit de factor VII	0	0
Deficit de factor VIII: hemofilie A	176	58
Deficit de factor IX: hemofilie B	14	6
Deficit de factori VIII şi IX: hemofilie A şi B	1	0
Deficit de factor X	3	0
Deficit de factor XI	3	0
II. *Sindrom v. Willebrand-Jürgens*	79	47
III. *Trombastenie Glanzmann-Naegeli*	2	0
IV. *Purpură trombocitopenică*		
1. a) Trombocitopenie acută (în special postinfecţioasă)	137	
După vaccinări	19	
b) Trombocitopenie medicamentoasă	0	5
2. Trombocitopenie cronică recidivantă	22	6
3. Trombocitopenie prin izoanticorpi (nou-născuţi)	9	
V. *Purpură anafilactoidă*	61	
	528	122

Diagnosticul de laborator al coagulopatiilor se bazează, în afară de determinările globale amintite (vezi tabelul XC), pe teste de grup speciale, deşi în acelaşi timp globale. Pentru înţelegerea lor, mai potrivită decît schema hemostazei redate la început, este schema clasică a coagulării după *Morawitz* (fig. 234). Din figură ies în evidenţă factorii care sînt interesaţi în formarea trombokinazei tisulare (partea stîngă a figurii), respectiv în formarea trombokinazei sanguine (partea dreaptă a figurii). Fiziologic, în coagulare, protrombina (partea centrală a figurii) şi factorii din partea stîngă a figurii alcătuiesc un complex la care se poate referi diagnosticul funcţional.

Testul Quick — ca test de grup — se referă la factorii interesați în formarea trombokinazei tisulare. Testele de grup care privesc factorii interesați în formarea trombokinazei sanguine sînt: timpul de recalcifiere, testul de consum al protrombinei (ambele teste sînt similare în ceea ce privește posibilitățile diagnostice) și testul de toleranță la heparină, care este mai sensibil decît testele precedente, fără totuși să aducă un folos real.

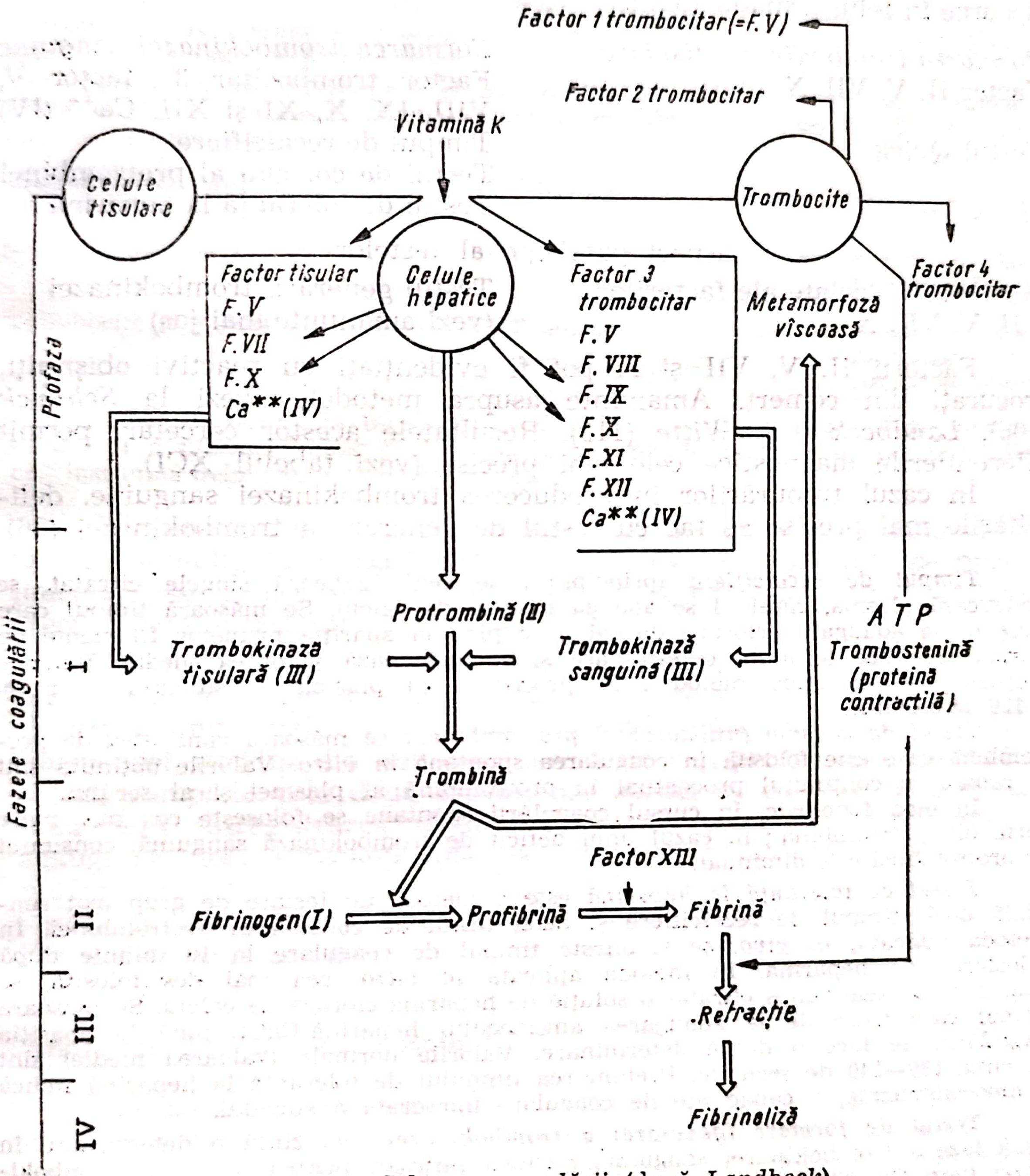

Factor 1 trombocitar (=F. V)
Factor 2 trombocitar
Vitamină K
Celule tisulare
Trombocite
Factor tisular
F. V
F. VII
F. X
Ca** (IV)
Celule hepatice
Factor 3 trombocitar
F. V
F. VIII
F. IX
F. X
F. XI
F. XII
Ca** (IV)
Metamorfoză vîscoasă
Factor 4 trombocitar
Profaza
Fazele coagulării
I
II
III
IV
Protrombină (II)
Trombokinază tisulară (III)
Trombokinază sanguină (III)
A T P
Trombostenină (proteină contractilă)
Trombină
Factor XIII
Fibrinogen (I)
Profibrină
Fibrină
Retracție
Fibrinoliză

Fig. 234. — Schema coagulării (după Landbeck).

Dacă aceste teste de grup apar patologice, este indicat să se recurgă, pentru diferenţiere mai aprofundată, la determinări ale factorilor izolaţi şi, respectiv, la testul generării (formării) trombokinazei. Schematic, diagnosticul funcţional al sindroamelor hemoragice de origine plasmatică decurge în felul următor (62) :

Formarea trombokinazei tisulare	*Formarea trombokinazei sanguine*
Factor II, V, VII, X	Factor trombocitar 3 ; factor V, VIII, IX, X, XI şi XII, Ca^{++} (IV)
Testul Quick	Timpul de recalcifiere Testul de consum al protrombinei Testul de toleranţă la heparină

— — — — aspect patologic al testelor — — — —

Determinări izolate ale factorilor II, V, VII, X	Testul generării trombokinazei (vezi amănunte mai jos)

Factorii II, V, VII şi X pot fi evidenţiaţi cu reactivi obişnuiţi, procuraţi din comerţ. Amănunte asupra metodelor vezi la *Schwick* (106), *Landbeck* (62), *Witte* (113). Rezultatele acestor cercetări permit diferenţierile diagnostice cele mai precise (vezi tabelul XCI).

În cazul tulburărilor în producerea trombokinazei sanguine, delimitările mai precise se fac cu testul de generare a trombokinazei (56).

Timpul de recalcifiere (principiu) : se centrifughează sîngele citratat, se prelevează plasma, căreia i se adaugă clorură de calciu. Se măsoară timpul care trece de la adăugarea clorurii de calciu şi pînă la apariţia primelor filamente de fibrină. Se face o dublă determinare şi se calculează valoarea medie. Valorile normale variază după metodă : în procedeul cu plasmă se situează între 80 şi 120 de secunde.

Testul de consum (utilizare) al protrombinei : se măsoară cantitatea de protrombină care este folosită în coagularea spontană *in vitro*. Valorile obţinute sînt în raport cu conţinutul procentual în protrombină al plasmei şi al serului.

În mod fiziologic, în cursul coagulării spontane se foloseşte cea mai mare parte din protrombină ; în cazul unui deficit de trombokinază sanguină, consumul de protrombină este diminuat.

Testul de toleranţă la heparină este o metodă de testare de grup mai sensibilă decît timpul de recalcifiere şi decît testul de consum al protrombinei. În metoda aplicată, *in vivo*, se stabileşte timpul de coagulare la 10 minute după injectarea de heparină. În metoda aplicată *in vitro*, cea mai des folosită, se adaugă la sîngele venos citratat o soluţie de heparină-clorură de calciu. Se măsoară timpul care trece de la adăugarea amestecului heparină-$CaCl_2$ pînă la apariţia coagulării. Se face o dublă determinare. Valorile normale (valoarea medie) sînt de circa 130—140 de secunde. Prelungirea timpului de toleranţă la heparină indică o hipocoagulemie, o capacitate de coagulare micşorată a sîngelui.

Testul de formare (generare) a trombokinazei reprezintă o determinare în două faze a trombokinazei sanguine. Factorii necesari pentru formarea trombokinazei (vezi fig. 234 în dreapta) sînt făcuţi să acţioneze unul după altul. În cazul unui TGT (test de generare a trombokinazei) patologic se procedează la diferenţierea mai precisă a tulburării de bază, cu ajutorul a diverşi reactivi :

1. În cazul în care TGT se normalizează dacă se înlocuieşte plasma pacientului cu plasmă de la un individ sănătos, recoltată pe $BaSO_4$ sau pe $Al(OH)_3$, se

conchide, în primul rînd, că este vorba de un deficit în factor VIII, în globulină antihemofilică A.

2. Normalizarea TGT prin înlocuirea serului de bolnav cu ser de om sănătos arată că este vorba de un deficit de factor IX, adică de globulină antihemofilică B.

3. Dacă TGT se normalizează după adăugarea de trombocite de la un donator sănătos, înseamnă că bolnavul prezintă un deficit de factor 3 trombocitar (sindrom hemoragic de origine trombocitară).

Cercetările de diferențiere și concluziile care reies din ele pot fi schematizate după cum urmează (factorii tipăriți cu aldine sînt cei aflați pe primul plan — vezi mai sus) :

Plasmă-$BaSO_4/Al(OH)_3$ (donator)	TGT normal	Deficit de factor **V**, **VIII**, XI, XII
Ser (donator)	TGT normal	Deficit de factor **IX**, **X**, XI, XII
Trombocite (donator)	TGT normal	Deficit de factor plachetar, factorul trombocitar 3

În caz de deficit în factor XI și XII, TGT se normalizează după înlocuirea serului și a plasmei bolnavului cu ser și plasmă de la donatori sănătoși. „Deficit“ înseamnă deficit în *activitatea* factorului.

Fibrinoliza fiziologică împiedică o supracoagulare. În anumite boli, ca, de exemplu, în ciroza hepatică, stările de șoc, operațiile pe plămîni, leucemii, dar și în situații de *stress* psihic, se poate produce o fibrinoliză crescută cu sau fără manifestări hemoragice.

Fibrinoliza crescută poate fi sesizată cu mare precizie prim trombelastografie după *Hartert* (33) : după o lărgire inițială și atingerea unei elasticități maximale a elasticității trombusului (m_ε), ca expresie a fibrinolizei, survine din nou o scădere a lui m_ε, pentru ca în cazul fibrinolizei complete cele două ramuri ale curbei să coboare, împreună, la linia zero. Înregistrarea trombelastografică poate fi completată prin adăugarea unei substanțe (de exemplu, streptokinaza) care activează profermentul fibrinolitic (plasminogen). Timpul care trece pînă la dizolvarea cheagului format este alungit în cazul stărilor de hiperfibrinoliză (*fig.* 233 *b*) (vezi alte amănunte și metodele de determinare la *Witte*) (113).

Sindroame hemoragice vasculare

Aceste sindroame au comun o lezare primară a peretelui vascular. Tipul de hemoragie predominant este reprezentat de purpura de formă mare, survenind spontan în piele și mucoase. Cel mai adesea, elementele purpurice sînt simetrice și localizate predominant în părțile declive ale corpului.

Un sindrom hemoragic congenital de origine vasculară este telangiectazia ereditară (boala Osler). Dintre cele dobîndite, cele mai importante din punct de vedere clinic sînt formele alergice și toxice, precum și vasopatia senilă, „de nefolosire“.

Diagnosticul este sprijinit de înregistrarea unor rezultate patologice la practicarea testelor de rezistență capilară (vezi p. 719), în prezența — de regulă — a unui timp de sîngerare normal, a unui număr normal de trombocite și a unui timp de coagulare nemodificat (vezi tabelul XC).

Vezi alte amănunte la p. 718.

Tromboza

Tromboză înseamnă formare intravasculară de dop de trombocite și de fibrină. Dintre cei trei factori din triada lui Virchow: *1*) leziune a peretelui vascular; *2*) hipercoagulabilitate și *3*) stază, primii doi sînt suficienți, fiecare, pentru a duce la tromboză, pe cînd staza (*3*) singură, nesprijinită, de ceilalți doi factori, nu este suficientă pentru a produce tromboză.

Există trei căi sigure prin care se poate produce tromboza:

1. La nivelul unei leziuni de natură inflamatorie, *localizată* la peretele vascular, se ajunge, printr-o aderare și agregare de trombocite și prin activarea de contact a factorilor XI și XII, la apariția unui dop intravascular cu formare de fibrină (concomitent se produc și fenomene fibrinolitice). Consecința este o tromboflebită sau o arterită (obliterantă) locală.

2. În cazul pătrunderii în curentul circulator sanguin a factorilor tisulari (dezlipire prematură a placentei; produși de dezintegrare tumorală ș.a.), se declanșează o agregare trombocitară și o formare ubicuitară de fibrină, sub influența trombokinazei tisulare. În felul acesta, se poate ajunge la formarea de trombusuri adevărate sau numai la depuneri separate de trombocite și de fibrină (vezi p.) 713). Urmează o *hiperfibrinoliză* ubicuitară, care are drept urmare o „coagulopatie de consum“ (și, concomitent, „trombocitopenie de consum“). Hiperfibrinoliza este consecința unei coagulări intravasculare.

Cea de-a treia cale se realizează printr-o lezare vasculară ubicuitară.

În legătură cu sindroamele hemoragice discutate mai sus, merită o atenție deosebită o serie de tablouri de boală în care pe primul plan al simptomatologiei se situează hemoragiile — de regulă — întinse, dar care, din punct de vedere primitiv patogenic, au la bază un fenomen trombotic. Aceste boli reprezintă echivalentul fenomenului Shwartzman-Sanarelli experimental, de la animal.

În experimentul pe animal, o primă injectare de colibacili este urmată în decurs de 24 de ore de o stare de șoc hemoragic, care evoluează în mai multe faze:

1) vasoconstricție (arteriole) — cădere reversibilă a TA;
2) leziune endotelială;
3) formare ubicuitară de trombusuri — cădere ireversibilă a TA;
4) necroze (vase renale, suprarenale, piele ș.a.);
5) hemoragii prin „coagulopatie de consum“ hiperfibrinolitică și „trombocitopenie de consum“;
6) moarte.

La om, astfel de stări sînt cunoscute sub denumirea de sindrom Waterhouse-Friderichsen, purpură fulminans *(Henoch)*, purpură trombotică trombocitopenică. La om, factorii predispozanți par să fie în special : graviditatea (avort septic ; eclampsie) ; tratamentul cu steroizi corticosuprarenali ; blocarea SRH, precum şi sindromul de carență în anticorpi (vezi literatura la *Miescher*) (74).

Bibliografie

1. *Aster, R. H., J. H. Jandl :* Platelet sequestration in man. Methods. Immunological and clinical studies. J. clin. Invest., 43 (1964), 843 ; 856.
2. *Begemann, H., H.-G. Harwerth* : Praktische Hämatologie, ed. a II-a, Thieme, Stuttgart, 1961.
3. *Benthaus* cit. de *Landbeck*, 1962.
4. *Betke, K. :* Diagnose und klinische Bedeutung der Hämoglobinanomalien. Internist (Berlin) 1 (1960), 235.
5. *Beutler, E. :* Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and nonspherocytic congenital hemolytic anemia. Sem. Hemat. 2 (1965), 91.
6. *Bock, H. E. :* Agranulozytose. Enke, Stuttgart, 1946.
7. *Bock, H. E., F. Thedering. :* Über Anaemien bei Nierenkrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 199 (1952), 130.
8. *Brown, E. B., B. Justus* : In vivo absorption of radioiron by everted pouches of rat intestine. Amer. J. Physiol., 194 (1958), 319.
9. *Burkhardt, R. :* Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen. Klin. Wschr. 44 (1966), 326.
10. *Bush, J. A., H. Ashenbrucker, G. E., Cartwright, M. M. Wintrobe* : Anemia of infection. Kinetics of iron metabolism in anemia associated with chronic infection. J. clin. Invest. 35 (1956), 89.
11. *Callender, S. T. :* Digestive absorption of iron. În : Iron metabolism, sub red. Gross, F. ; Springer, Berlin, 1964.
12. *Coombs, R. R. A., A. E. Mourant, R. R. Race* : Further observations on „incomplete“ Rh agglutinins ; new test. Lancet 1945/II, 15.
13. *Dameshek, W. :* Some speculations on the myeloproliferative syndroms. Blood 6 (1951), 372.
14. *Dausset, J. :* Immuno-hématologie biologique et clinique. Flammarion, Paris, 1956.
15. *Deutsch, E. :* Blutgerinnungsfaktoren. Deutike, Wien, 1955.
16. *Dubach, R., S. T. E. Callender, C. V. Moore :* Studies in iron transportation and metabolism. VI : Absorption of radioactive iron in patients with fever and with anemias of varied etiology. Blood 3 (1948), 526.
17. *Feisly, R., H. Lüdin :* Microscopie par contrastes de phases ; applications à l'hématologie. Rev. Hémat. (Paris), 4 (1949), 481.
18. *Finch, C. A. :* Physiopathologic mechanisms of iron excretion. In : Iron metabolism, hsg. von Gross, F. ; Springer, Berlin, 1964.
19. *Fischer, K. :* Antikörper-Anämien. Dtsch. Schwesternztg. 17 (1964), 1.
20. *Fischer, K. :* Autoimmunität-Blut. 64. Tgg. Nord-westdtsch. Ges. inn. Med., Hamburg 1965. Hansisches Verlagskontor, Lübeck 1965.
21. *Fischer, K., E. Dorszewski :* Ein Beitrag zur Immunfluoreszenztechnik zum Nachweis cellulär fixierter Antikörper. Mschr. Kinderheilk. 113 (1965), 175.
22. *Frenger, W., F. Scheiffarth, H. Götz, G. Berg* : Diagnostische Verfahren der Immunologie. În : Henning, N. : Klinische Laboratoriumsdiagnostik, ed. a II-a, Urban & Schwarzenberg, München 1960.
23. *Gehrmann, G. :* Pyridoxinmangelzustände bei Tumoren und Hämoblastosen und ihr biochemischer Nachweis. Folia haemat. (N. F.) 8 (1963), 338.

Citodiagnosticul

de A. PAPAGEORGIOU, Hamburg

Introducere

Ca metodă morfologică, citodiagnosticul nu are decît legături indirecte cu diagnosticul funcțional clinic. Localizarea tumorii, importanța distrugerilor produse de aceasta la nivelul organului determină felul și gradul tulburării activității celulare, respectiv a organului, pusă în evidență prin analizele funcționale. Privită prin prisma acestora, problema benignității sau a malignității respectivului proces are mai multe înțelesuri. Echivalența biologică a neoformației trebuie determinată histologic sau citomorfologic. Există, deși încă limitată, posibilitatea stabilirii unor relații reciproce între metoda citomorfologică statică și testele de diagnostic funcțional — în special prin folosirea metodelor citochimice mai noi —, studiindu-se modificările celulare, care au drept consecință o tulburare de organ sesizabilă funcțional.

Bazele citodiagnosticului

În special în medicina internă, citodiagnosticul — citologia exfoliativă — este folosit mai ales ca metodă de diagnostic al cancerului. Posibilitatea recunoașterii celulelor canceroase era cunoscută de autori încă din secolul trecut (fig. 235 și 236), dar abia în al 40-lea an al secolului nostru, *Papanicolaou* (35) și elevii săi au dovedit că metoda are valoare practică pentru diagnostic. Diagnosticul citomorfologic al cancerului se face întotdeauna pe celule izolate, mai mult sau mai puțin numeroase, sau pe mici grupări celulare. Empiric, s-au enunțat o serie de așa-zise *criterii de malignitate* (tabelul XCII), dintre care numai numărul mare și extrema mărime a nucleolilor (fig. 237) permit, ca un criteriu izolat, diagnosticul de „celule tumorale“ (termen tehnic : celule ale unei tumori maligne). Cel mai adesea, formularea unui diagnostic citologic de cancer se bazează pe o combinație de astfel de indici de malignitate (fig. 238—240 ; pentru alte amănunte, vezi *Papageorgiou)* (33).

În contrast cu cercetarea histologică, în care, pe lîngă modificările celulare, stau la îndemînă și criterii suplimentare (ca, de exemplu, creșterea infiltrativă, reacțiile de vecinătate ș.a. (16), citodiagnosticul nu se poate baza decît pe modificările celulare. Datorită acestui fapt, citodiagnosticul cancerului este grevat de un factor de nesiguranță mai mare, aspect care trebuie luat în considerație atunci cînd acesta este folosit în clinică.

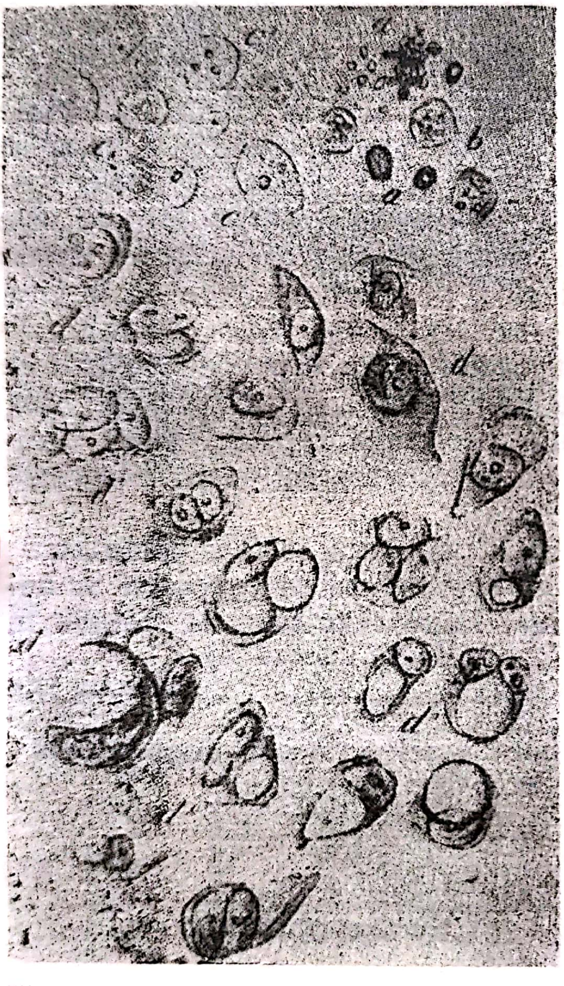


Fig. 235. — Carcinom gastric. Legenda originală : „Felul elementelor din gelatină : *a* — picături de grăsime ; *b* — bulgărași ; *c* — nuclei veziculoși ; *c′* — nucleoli multipli ; *d* — celule nucleate ; *d′* — cu nuclei multipli ; *d″* — cu bule vitroase (picături de apă) prin inhibiție ; *d‴* — celulă-mamă cu celule-fiice și nuclei".
(Din : *Bruch, C. :* Die Diagnose der bösartigen Geschwülste, v. Zabern, Mainz, 1847).

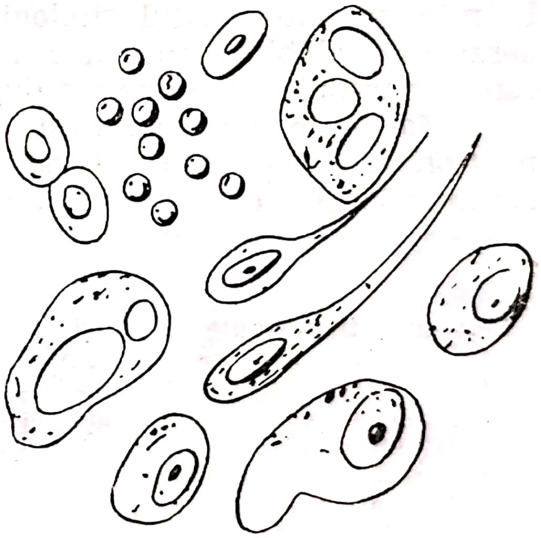


Fig. 236. — Carcinom pavimentos al bronhiei. Din legenda originală : „...în afară de celule epiteliale alveolare și celule plate obișnuite, numeroase celule mai frapante conținînd 1—2 nuclei, celule cilindrice fără cili, celule vacuolare mari".
[Din : *Hampeln, P. :* Symptomatologie und Diagnose der primären malignen Lungentumoren. *Grenzgeb. Med. u. Chir.* 31 (1919), 672. Prima comunicare a lui *Hampeln :* Über den Auswurf beim Lungencarcinom. *Z. Klin. Med.* 32 (1897), 247].

Cu toate acestea, posibilitatea de a stabili diagnosticul de cancer prin observarea unor celule izolate sau a unor mici grupări celulare eliminate spontan, exfoliate, face ca citodiagnosticul să reprezinte, în clinică, unul dintre mijloacele de diagnostic al cancerului. În prezent, cu ajutorul citodiagnosticului pot fi studiate morfologic și acele neoformații maligne, care nu pot fi abordate prin biopsie chirurgicală.

Rezultate

Din statistici de ansamblu și din revederea literaturii universale (13, 20), reiese că 70 pînă la 80% din carcinoamele bronșice și gastrice (pe serii de bolnavi neselecționați) au putut fi diagnosticate prin metoda citologică. Valoarea procentului de *rezultate pozitive corecte* este în funcție de numeroși factori, de care, deseori încă, nu se ține seamă. Concluziile eronate care rezultă de aici sînt, pe nedrept, puse în sarcina metodei.

De o importanță hotărîtoare sînt *recoltarea*, respectiv *prelevarea* materialului de cercetat și prelucrarea corectă a acestui (vezi p. 739). În principiu, materialul citologic trebuie prelucrat repede. Acest deziderat este valabil în special pentru produsele din tractul gastrointestinal, care vor trebui fixate imediat după recoltare.

Mai puțin importantă este modalitatea prin care se face cercetarea : pe *frotiuri* sau pe *secțiuni*. Se pot aduce argumente în favoarea ambelor metode ; un cercetător obține cele mai bune rezultate cu metoda în care are mai multă experiență.

TABELUL XCII

Cele mai importante „criterii de malignitate“ practice ale citodiagnosticului
(amănunte vezi în text)

Dimensiuni anormale ale celulelor
Hipercromazie a nucleului și a citoplasmei
Anizocitoză, polimorfie celulară
Grupare neregulată a celulelor „în placarde“ („*Nuclear crowding*“)

Nucleu

Modificarea raportului nucleu-citoplasmă, in favoarea nucleului
Scobituri, strangulări, protuberanțe
Îngrămădiri ale cromatinei pînă la opacitate, cu clarificarea altor porțiuni din nucleu. Îngroșări ale membranei nucleare
Înmulțire și/sau hipercromazie a nucleolilor, hipertrofie și forme bizare
Fluorescență galbenă la fluorocromare cu acridin oranj
Mitoze mai numeroase, mitoze atipice, multinucleare

Citoplasmă

Fragilitate anormală (*„Synplasma“*)
Stratificarea concentrică (în carcinomul pavimentos cu keratinizare)
Vacuole de secreție (cu formarea așa-ziselor celule „în inel“ cu pecete)
Fluorescență roșie la fluorocromare cu acridin oranj
Fagocitoză celulară (așa-numitul canibalism celular)

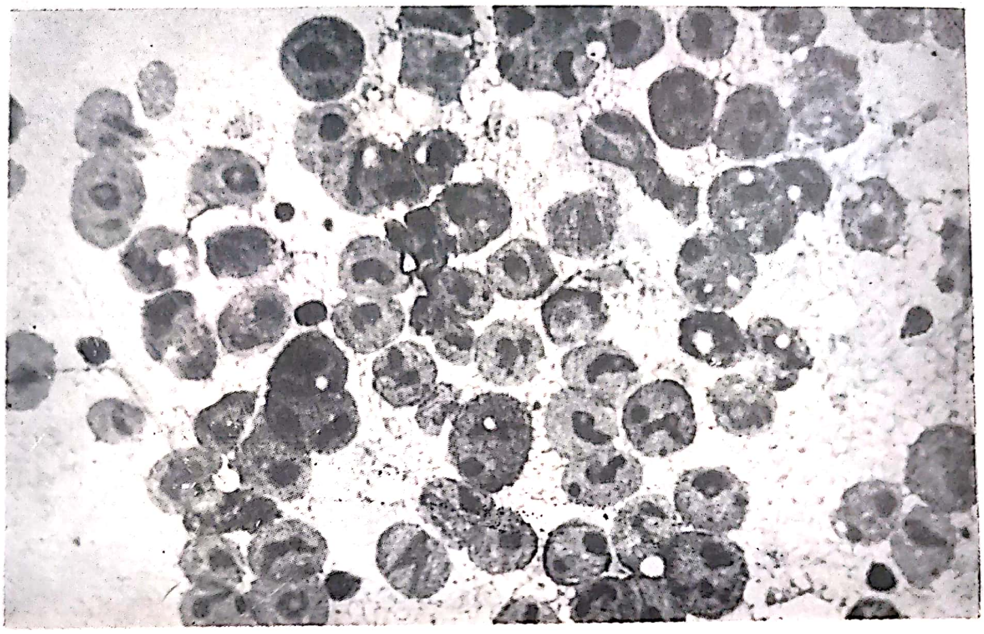


Fig. 237. — *Metastază limfoganglionară din carcinom mamar* (576 X ; colorație Pappenheim). Aici, criteriile pentru diagnosticul de celule tumorale sînt : înmulțirea, mărimea anormală, hipercromazia și polimorfia nucleolilor bizari. Citoplasma, extrem de alterată, formează fondul „noroios“, în care se găsesc nucleii celulari cu polimorfie moderată.

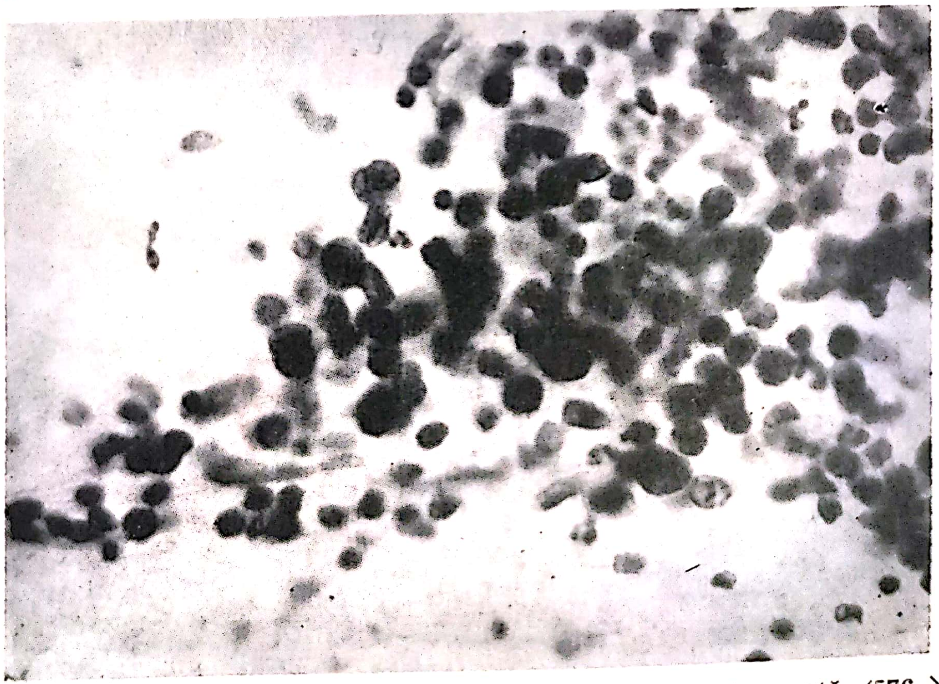


Fig. 238. — *Carcinom bronșic nediferențiat, cu celule mici în spută.* (576 X ; colorație Papanicolaou). Nucleii celulari hipercromici, moderat polimorfi, sînt dispuși „în grămezi“ (*„nuclear crowding“*). Citoplasma este grav alterată.

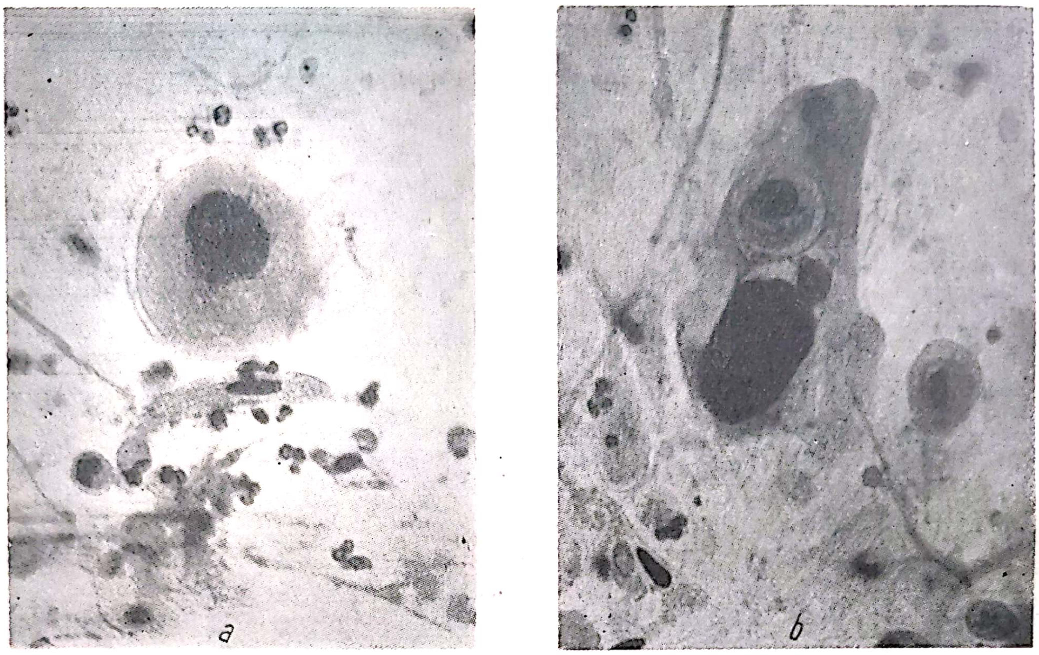


Fig. 239. — Spută într-un carcinom pavimentos al bronhiei (576 ×; colorație Papanicolaou). Pentru diagnostic sînt lămuritoare mărimea anormală a celulelor, anizocitoza considerabilă, apariția de celule fusiforme *(a)*, precum și hipercromazia nucleului (pînă la opacitate) și/sau îngrămădirea cromatinei *(a)*. În carcinomul pavimentos cu keratinizare, citoplasma prezintă o stratificare „în bulb de ceapă" *(a)*. Așa-numitul canibalism celular *(b)* este frecvent. Dispoziția „în placarde" (ca în fig. 238) este rară.

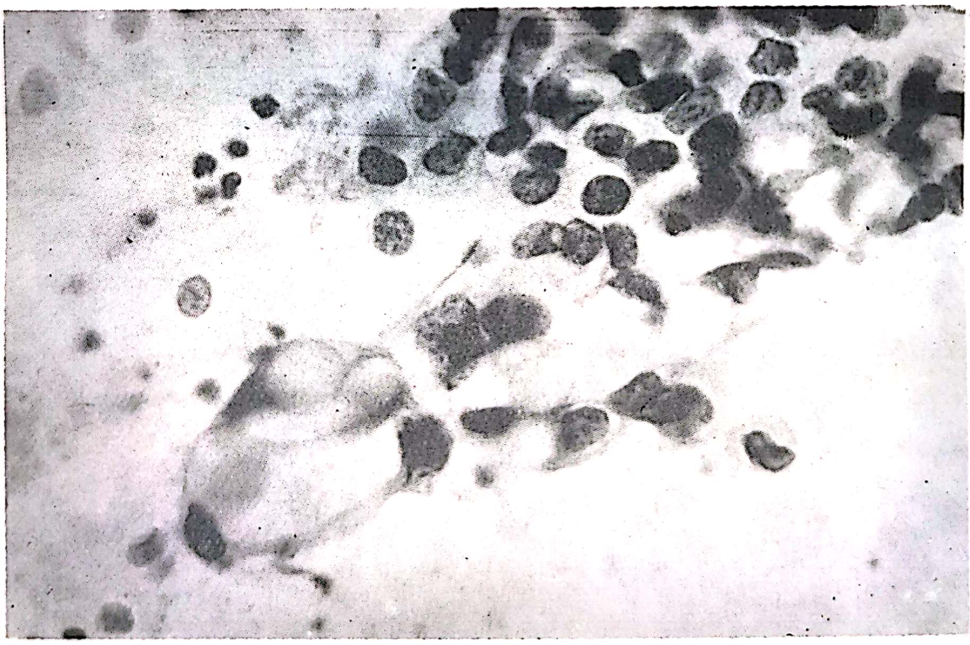


Fig. 240. — Celule dintr-un carcinom gastric mucipar, în lichidul de spălătură (576 ×; colorație Papanicolaou). Și aici există *„nuclear crowding"*, chiar dacă nu în aceeași măsură ca în fig. 238, fragilitate anormală a citoplasmei. Vacuole de secreție (în stînga imaginii), cu început de formare a așa-numitelor celule „în inel cu pecete".

Carcinoamele de anumite tipuri histologice reprezintă obiecte de cercetare mai dificile sau mai ușoare (tabelul XCIII). Experiența arată, de exemplu, că cele bronșice nediferențiate exfoliază în mai mică măsură și discontinuu, comparativ cu carcinoamele paravimentoase. De asemenea, rezultatele sînt influențate de tipul de creștere și de localizarea tumorii. Carcinoamele gastrice, cu creștere submucoasă, nu pot fi evidențiate citologic. Metastazele pulmonare sînt numai rareori diagnosticate prin cercetarea secreției bronșice, căci, cel mai adesea, ele nu au legătură cu sistemul bronșic și nu elimină celule în lumen. Același efect îl are astuparea cu mucus a bronhiei segmentare, în cazul unui carcinom pulmonar periferic; celulele carcinomatoase pot apărea în preparatele citologice de abia după repetate examene ale sputei.

TABELUL XCIII

Dependența diagnosticului citologic pozitiv corect de tipul histologic al carcinomului bronșic cercetat
(după Farber[6])

Tipul celular	Nr. de cazuri	Diagnostic citologic pozitiv	În procente
Carcinom pavimentos	100	66	66
Adenocarcinom	23	16	70
Carcinom nediferențiat	37	11	30
Tip neprecizat	37	15	40

Numărul probelor cercetate este hotărîtor pentru rezultate (fig. 241). Recunoașterea unui carcinom bronșic necesită, de regulă, trei pînă la cinci examene de spută. În cazul carcinoamelor gastrice, medicul trebuie să se mulțumească cu una sau cel mult două spălături în scop diagnostic.

În sfîrșit, *experiența cercetătorului* joacă de asemenea un rol, ea influențînd proporția de rezultate fals-pozitive (tabelul XCIV).

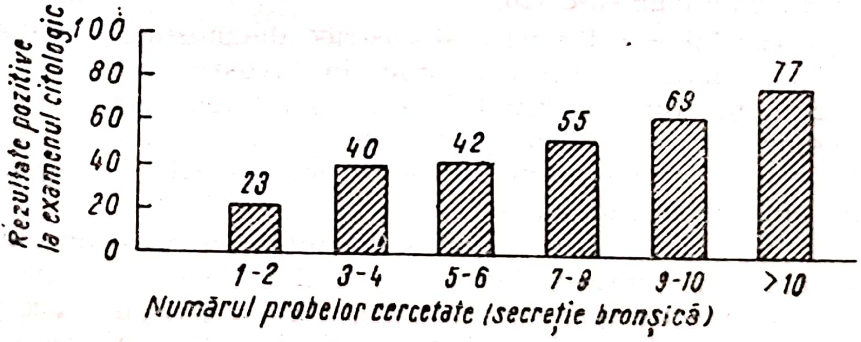


Fig. 241. — Dependența de numărul de examene a rezultatelor pozitive pentru celule tumorale în secreția bronșică (spută). (Din : *Russel W. O.* și colab.) (38).

Numărul acestor rezultate fals-pozitive este redat variabil în literatura mondială, el oscilînd între 0,3 și 7% (13, 14, 31) și depășind rareori acest din urmă procent. Diagnosticele citologice inexacte se înregistrează în special în afecțiuni inflamatorii cronice pulmonare, în ulcerele caloase ale stomacului și în gastrita

TABELUL XCIV

Dependența diagnosticului fals-pozitiv de experiența cercetătorului: față de *10* diagnostice citologice eronate, în primii doi ani, în următorii trei ani nu au mai fost decît 3 (1,6%) (din Schade, R.O.K.[40])

Anul	Diagnostic citologic negativ	Diagnostic citologic fals-pozitiv	În procente
1954	11	3 } = 10	15,6
1955	53	7	
1956	46	1 } = 3	1,6
1957	61	1	
1958	80	1	

cronică hipertrofică. Numărul lor poate fi redus pe măsura sporirii experienței cercetătorului, dar chiar și în acest caz se vor mai înregistra greșeli de interpretare. Această posibilitate de eroare se datorește lipsei de specificitate a criteriilor citologice de malignitate, ele putînd fi observate și la celule provenind dintr-un proces inflamator (41).

Semnificația diagnostică a citodiagnosticului este deosebită de cea a altor mijloace de diagnostic clinic al cancerului.

Pentru comparație pot folosi carcinoamele bronșice și gastrice, în domeniul cărora există acum o experiență bogată. Citodiagnosticul s-a dovedit superior în carcinomul gastric, nu numai biopsiei prin aspirație, în care aceasta dă numai rareori rezultate pozitive (20, 26), ci și biopsiei în carcinoamele bronșice (fig. 242). În timp ce în tumorile tractului respirator, rezultatele biopsiei se suprapun celor ale bronhoscopiei, carcinoamele gastrice pot fi descoperite gastroscopic la fel de frecvent, ca și prin citodiagnostic (20).

Numărul de carcinoame bronșice și gastrice diagnosticate radiologic sau citologic este foarte apropiat, cu diferențe mici în favoarea uneia sau celeilalte din aceste metode (20, 40). Aproximativ 10% din totalitatea carcinoamelor gastrice și bronșice pot fi diagnosticate numai prin punerea în evidență a celulelor carcinomatoase, iar în cazul carcinomului pulmonar cu aspect de formațiune rotundă proporția ajunge pînă la 30% (8, 9).

În celelalte carcinoame de organ, care intră în preocupările interniștilor, experiența este mai puțin bogată. Numărul de diagnostice pozitive corecte și cel de diagnostice fals-pozitive reprezintă aproape egalitatea în carcinomul colonului (4, 36), în tumorile maligne ale rinichiului și ale căilor urinare (37), ale mamelei (15), și ale sferei duodenale (36), (la acestea din urmă, pînă acum neconfirmate). În *proliferările carcinomatoase din cavitățile pleurală și peritoneală*, s-au obținut pînă la 60% rezultate pozitive (44).

Diagnosticul *tipului de tumoare* este greu de precizat citologic. Deseori, structura tisulară a unei tumori poate să difere mult de la o zonă la alta. Deoarece exfolierea poate să se producă dintr-o arie nereprezentativă a masei tumorale, se pot produce greșeli în diagnosticul citologic (17).

Puncțiile în metastazele din ganglionii limfatici și evidențierea celulelor carcinomatoase în revărsatele pleurale sau peritoneale fac dovada existenței metastazelor și, prin aceasta, arată inoperabilitatea unei tumori. Importanța lor practică nu trebuie totuși minimalizată, deoarece ele clarifică rapid situația, fără neplăceri pentru pacient, și indică un tratament paliativ.

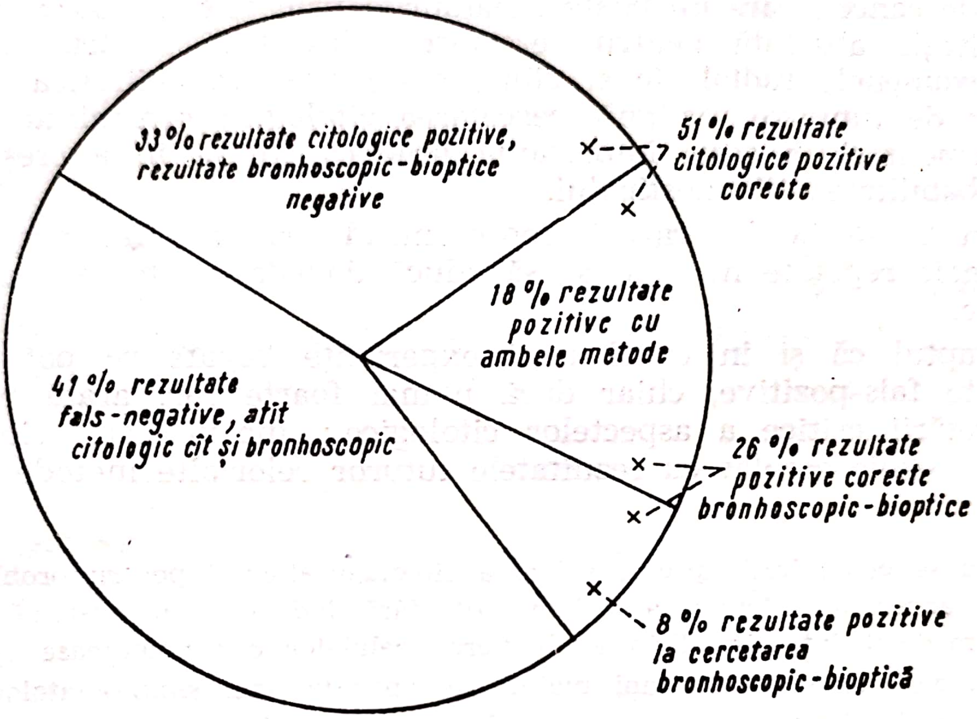


Fig. 242. — Comparație între rezultatele citodiagnosticului secreției bronșice și rezultatele examenelor bronhoscopic-biopsice, la 438 de carcinoame bronșice. (Din : *Russel, W. O.* și colab.) (38).

Importanța practică a *evidențierii celulelor tumorale în sîngele circulant* a fost sigur supraapreciată. Procedeele de îmbogățite sînt relativ complicate, posibilitățile de eroare considerabile, numărul de diagnostice pozitive corecte variază mult. Cel mai adesea, evidențierea celulelor carcinomatoase pre-, intra- și postoperator nu permite concluzii prognostice cu privire la metastazările precoce sau tardive ori la metastazare în general (5, 45).

Rezumînd, constatările făcute cu privire la posibilitățile metodei citologice în diagnosticul carcinoamelor viscerale, în medicina internă, sînt următoarele : citodiagnosticul este la fel de sensibil, ca și cercetarea radiologică. Numărul de rezultate fals-pozitive este mai mare decît în cazul diagnosticului histologic de cancer, totuși cercetătorii cu experiență bogată reușesc să aducă cifra diagnosticelor citologice eronate la valori foarte mici. Aproximativ 10% dintre tumorile maligne ale tractului respirator și ale stomacului pot fi diagnosticate numai cu ajutorul metodei citologice ; pentru alte carcinoame viscerale nu există o experiență suficient de bogată pentru a se putea trage concluzii în acest sens. La anumite tipuri de tumori (carcinomul pulmonar cu aspect de formațiune rotundă, precum și așa-numitul carcinom superficial al stomacului), acest procent este considerabil mai mare.

De aici rezultă următoarele *posibilități de aplicare* a citodiagnosticului în medicina internă : orice afecțiune pulmonară și gastrică suspectă de cancer, care nu poate fi lămurită prin alte mijloace, reprezintă o indicație absolută pentru cercetarea citologică. Pentru cazurile în care examenele radiologic și clinic sugerează probabilitatea unui diagnostic de tumoare malignă, cercetarea citologică reprezintă o metodă complementară, a cărei importanță practică constă în a crește gradul de probabilitate a diagnosticului.

În 20—30% din cazuri, reprezentînd rezultate fals-negative, nici examenele repetate nu reușesc să aducă dovada existenței unei tumori maligne.

Faptul că și în cazul unei experiențe bogate se pot înregistra rezultate fals-pozitive, chiar dacă numai foarte rar, arată necesitatea interpretării critice a aspectelor citologice : diagnosticul citologic de cancer trebuie corelat cu rezultatele tuturor celorlalte metode de investigare.

Nu se poate încă aprecia valoarea citodiagnosticului pentru problema curativă a cancerului. Metoda a îmbunătățit, fără îndoială, diagnosticul cancerului pentru medicul internist. Prin evidențierea celulelor carcinomatoase se pot diagnostica, cu luni sau chiar ani înainte de apariția unei simptomatologii proprii, carcinoame localizate în stomac, plămîni, rinichi, colon și mamelă (11, 15, 24, 36, 37, 40). Totuși, pînă acum, astfel de observații au rămas în număr mic, nefiind prelucrate în statistici de ansamblu. Pînă în prezent, nu s-au semnalat diferențe apreciabile, din punctul de vedere al posibilității unei intervenții chirurgicale, între grupa de bolnavi cu cancer bronșic și gastric diagnosticat numai cu ajutorul metodei citologice și cea a bolnavilor la care diagnosticul de tumoare malignă a fost stabilit radiologic-clinic (7, 21).

Aceste rezultate diferă de cele obținute în ginecologie, domeniu în care citodiagnosticul a îmbunătățit apreciabil rezultatele curative. Explicația rezidă, foarte probabil, în faptul că, pînă acum, în medicina internă nu au fost posibile examene pe scară largă sau măcar controale periodice ale unor grupe de vîrstă susceptibile în mod special față de cancer.

Datorită complicatelor modalități de prelevare a materialelor, în medicina internă nu s-au putut aplica pînă în prezent *examene în masă* prin metoda citomorfologică.

Încercarea de a face o sortare prealabilă — un „*prescreening*“ — a materialelor de cercetat, cu ajutorul *fluorocromării cu acridin oranj* (2), nu a dat rezultate în medicina internă (34, 46).

Recent par totuși să se deschidă posibilități în acest sens, prin utilizarea *fluorocromării cu tetraciclină* (testul de fluorescență).

În sucul gastric al bolnavilor de carcinom gastric, testul pare să dea pînă la 85% rezultate pozitive (1). Experiența personală i-a arătat însă autorului că la 30—40% din pacienții cu ulcer gastric testul de fluorescență este, de asemenea, pozitiv. Totuși, acest procent mare de rezultate fals-pozitive, care face metoda inutilizabilă pentru citodiagnosticul special, nu împiedică examenele în masă : în cazul acestor cercetări prealabile, decisiv este faptul că metoda dă posibilitatea depistării multor bolnavi de carcinom, pe cînd numărul rezultatelor fals-pozitive rămîne în limite practic admisibile, ceea ce pare să fie cazul aici.

Recoltarea materialului

Exfolierea, descuamarea de celule tumorale, fac ca în secrețiile naturale ale organelor, ca de exemplu în spută, să apară celule carcinomatoase, bineînțeles cu condiția ca tumoarea să aibă legătură cu lumenul organului, să se dezvolte în partea dinspre lumen a peretelui. Dacă această condiție nu este îndeplinită, se folosesc metode speciale de prelevare.

Sputa

Pacientul trebuie să ia un expectorant, timp de cîteva zile înaintea examenului. În ziua examenului — după spălarea gurii cu apă de robinet, pentru a reduce secrețiile din cavitatea bucală, care îngreuiază cercetarea —, bolnavul își elimină sputa în cutii Petri.

Prelucrarea rapidă a materialului este obligatorie, deoarece la temperatura camerei citoliza se instalează după o oră. Sputa colectată mai mult timp nu poate fi folosită.

Dacă expectorarea de secreții bronșice nu este posibilă (ceea ce se poate recunoaște microscopic prin absența macrofagelor alveolare), se pot folosi inhalații de aerosoli. Pacientul inhalează, la un aparat de aerosoli, timp de 10 minute, sub supraveghere, soluție salină hipertonică (2—10%) și încearcă apoi să expectoreze (pentru metodă, vezi *Bickermann* și colab.) (3). Soluția salină produce o iritație mecanică a mucoasei bronșice, dar de obicei, nu are o influență directă asupra desprinderii celulelor tumorale. Încercările de a spori exfolierea prin adăugarea de substanțe chimice (de exemplu, propilenglicol), nu au dat, pînă acum, rezultate deosebite.

Secreția bronșică

Dacă procedeul expus mai sus nu dă rezultate, cercetarea citologică va fi făcută pe *secreție bronșică prelevată prin aspirare.* Materialul obținut trebuie pus imediat pe o lamă de sticlă și întins cu o baghetă de lemn sau de sticlă. Trebuie evitată o presiune bruscă, pentru a nu distruge celulele. Frotiurile vor fi fixate imediat într-un amestec 1 : 1 de eter-alcool etilic. Pentru obținerea de preparate secționate (tehnica *„en bloc“*), produsul aspirat este fixat în alcool etilic 50 sau 70% (în cantitate aproximativ egală). Fixarea în formalină a materialului pentru studiu citologic s-a dovedit a nu fi potrivită, datorită retracției celulare, care aduce mari prejudicii interpretării.

La fel se procedează cu materialul prelevat prin *biopsie endoscopică* (cu cateterul), după *Friedel* (pentru tehnică, vezi *Friedel)* (10).

După experiența proprie, *apa de spălătură bronșică* conține, cel mai adesea, foarte puțin material celular, astfel încît această metodă de prelevare nu este recomandabilă. La bronhoscopie se introduce lent, prin cateter, la nivelul suspect, ser fiziologic ușor încălzit; se aspiră și se împinge din nou, de cîteva ori, aspirînd în final lichidul de spălătură. Acesta trebuie centrifugat imediat, iar sedimentul prelucrat rapid, la fel ca în cazul secreției bronșice. Pentru prelucrarea „*en bloc*" se procedează ca mai sus.

Chiuretajul bronșic, indicat în cazurile în care, datorită îngustimii lumenului, nu se poate face o biopsie, se realizează cu un instrument special; fragmentele tisulare sînt căutate, uneori cu ajutorul unei lupe, în materialul obținut prin abraziune, scoase cu ajutorul unui ac și trecute imediat pe lame de sticlă pe care se fac frotiuri. Dacă se obțin fragmente tisulare mai mari, se poate proceda la examen histologic.

Puncția prin bronhie în ganglionii limfatici este indicată în cazul neoplasmelor extrabronșice, în special potrivite pentru această manoperă fiind tumorile de la nivelul bronhiilor principale (impresiune din afară) din partea dreaptă. În timpul bronhoscopiei se introduce in tumoare (narcoză, oprirea respirației) un ac cu mandrin, de lungime corespunzătoare și de calibru mic, se îndepărtează mandrinul și se aspiră puternic cu o seringă de 20 ml. La extragerea acului nu se mai exercită aspirație; materialul aflat către vîrful acului este împins (cu prudență) pe lame de sticlă. Întinderea frotiurilor trebuie făcută cu multă delicatețe (cu baghetă de sticlă sau de lemn), deoarece, în special, celulele din limfoganglioni sînt foarte sensibile la presiune bruscă. Frotiurile se usucă la aer sau se fixează în alcool metilic 70%; este recomandabilă colorarea după *Pappenheim*.

Puncția tumorală transtoracală (pentru tehnică, vezi *Grunze*) (12), se practică în carcinoamele pulmonare cu aspect de formațiune rotundă periferică și în tumorile pleurale. Prelucrarea materialului se face ca la puncția ganglionilor limfatici peribronșici, iar colorarea, după *Papanicolaou* sau *Pappenheim*.

Esofagul

De regulă, în cazul tumorilor esofagiene biopsia este posibilă și este preferabil să se efectueze. Materialul pentru cercetare citologică se poate obține prin abraziune, aspirarea secreției sau spălătură.

Abraziunea se realizează, în principiu, la fel ca în cazul bronhiilor.

Prelevarea secreției prin aspirare este posibilă în cursul esofagoscopiei, dar trebuie făcută înaintea biopsiei, deoarece, în caz contrar, amestecarea cu sînge poate să îngreuieze foarte mult sau să facă imposibilă interpretarea.

Spălăturile (pentru tehnică, vezi *Raskin* și colab.) (36), se fac cu ajutorul unei sonde gastrice de rigiditate mijlocie, care este împinsă pînă la cardie. Prin ea se introduce ser fiziologic (100 ml, cu ajutorul unei seringi de 100 ml cu olivă) ușor încălzit (la temperatura corpului), aspirîndu-l apoi imediat. Se repetă spălătura, după ce se retrage sonda cu 2—5 cm. Rezultate mai bune se obțin dacă se folosește o sondă avînd la vîrf un balon care se poate umfla (asemănătoare cu sonda Miller-Abbot), cu care se astupă esofagul deasupra cardiei. Soluția fiziologică de NaCl poate fi băută și apoi aspirată. La umplerea balonului se observă deseori, ca și în cazul introducerii sondei Senkstaken, senzații cardiace neplăcute; această modalitate de prelevare a materialului nu trebuie folosită în cazul bolnavilor cu cardiopatii (tulburări de ritm, scleroză coronariană).

Apa de spălătură este pusă imediat în recipiente de sticlă ținute la gheață. Centrifugarea lichidului și fixarea frotiurilor trebuie făcute foarte rapid, pentru a diminua citoliza care se instalează foarte repede. Pentru prelucrarea materialului „*en bloc*“, fixarea se face amestecînd lichidul de spălătură cu o cantitate egală de alcool etilic 50 sau 70%.

Stomacul

Materialul pentru examen se obține prin spălătură sau prin metode speciale ; pînă acum nu se poate afirma superioritatea uneia sau alteia dintre acestea. La stomacul rezecat, are indicație absolută metoda lui *Henning* și *Heinkel* de prelevare cu sonda prin tamponare, deoarece spălăturile nu dau rezultate în acest caz.

Spălătura. Se introduce o sondă Einhorn, la care s-au practicat 3—4 orificii laterale, cu diametrul cît cel al unui capăt de chibrit (40) ; se aspiră și se azvîrle lichidul de secreție existent în stomac pe nemîncate, acesta neconținînd material citologic elocvent pentru interpretare ; se injectează (cu o seringă de 100 ml) 400—500 ml soluție fiziologică de NaCl, încălzită pînă la temperatura corpului ; bolnavul face mișcări de rostogolire (experiența proprie ne-a arătat că masajul „stomacului“ este inutil) ; se aspiră lichidul de spălătură, mai departe procedîndu-se la fel ca în cazul lichidului de spălătură esofagiană. Spălătura poate fi repetată ; în cazul retenției de alimente, prima apă de spălătură nu poate fi folosită, cel mai adesea, pentru examen. Substanțele inactivatoare de fermenți sînt de prisos, iar cele care dizolvă mucusul pot duce la modificări artificiale ale celulelor tumorale și trebuie evitate.

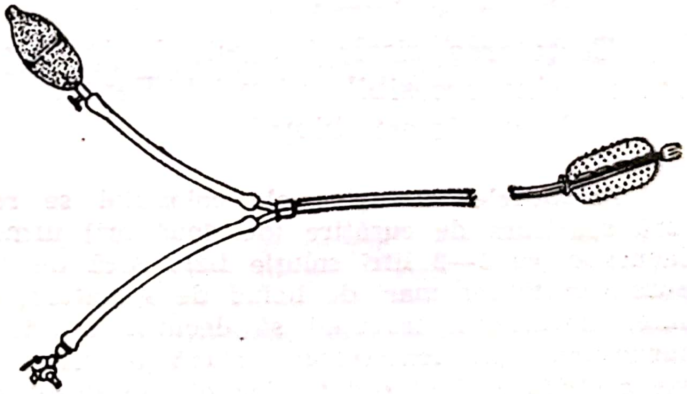


Fig. 243. — Sondă cu balon abraziv, după *Panico, Papanicolaou* și *Cooper* (32). După introducerea în stomac, balonul abraziv — *dreapta* — este umflat (*stînga sus*). Apoi se face o spălătură gastrică (*stînga jos*). (Din : *Schade, R.O.K.*) (40).

Metode abrazive. Se folosesc sonde cu balon, care este umflat după ce ajunge în stomac și a cărui suprafață este rugoasă sau acoperită cu o rețea de perlon (fig. 243) ; prin mișcări de împingere și tragere a balonului se provoacă descuamarea celulelor tumorale din straturile superficiale, acestea fiind apoi antrenate prin spălătură cu soluție fiziologică de NaCl (32) sau culese din ochiurile rețelei de perlon (căutarea fragmentelor cu lupa sau spălarea rețelei cu soluție fiziologică de NaCl).

Sonda pentru prelevare prin tamponare. Este vorba de o metodă de prelevare, care presupune cunoașterea prealabilă a localizării tumorii. Bucățelele de burete (protejate printr-un înveliș tubular), destinate recoltării de material pentru examen, sînt presate de tumoare, iar după extragerea sondei sînt stoarse direct pe lama de sticlă sau sînt spălate în soluție fiziologică de NaCl (frotiuri din sediment). Prelucrarea se face ca mai sus (pentru amănunte, vezi *Henning)* (19).

Regiunea duodenală

Pînă acum, numai puțini cercetători au comunicat rezultate satisfăcătoare în studiul citodiagnostic al carcinoamelor, care se pot dezvolta în această regiune. Indicațiile pentru aplicarea metodei de citodiagnostic sînt : neoplaziile de veziculă biliară, de ficat și de pancreas. Pentru toate se folosesc spălăturile făcute cu sonda dublă *Lagerlöff* sau cu sonda cu dublu balon, după *Bartelheimer* (pentru tehnică, vezi p. 262).

După aspirarea și azvîrlirea secreției existente pe nemîncate, se introduce soluție fiziologică de NaCl la temperatura corpului (cantitățile variază mult, în general folosindu-se 50—100 ml pentru o spălătură), aspirîndu-l apoi imediat. Prelucrarea se face ca în cazul spălăturilor gastrice (pentru amănunte, vezi *Raskin* și colab.) (36).

Rezultate mai bune se pot obține prin practicarea unei injecții de *secretină* și colectarea secreției pancreatice (carcinom al pancreasului) în amestecuri neutralizante, inhibante ale fermenților (pentru amănunte, vezi *Witte)* (74). În cazul carcinoamelor de veziculă biliară se folosesc colereticele. Interpretarea datelor obținute este dificilă, iar clasificarea elementelor celulare este discutabilă.

Colonul

Cercetarea citologică este indicată numai în cazul neoformațiilor, care nu sînt accesibile biopsiei. Pentru carcinoamele dezvoltate în rect, metoda de elecție este biopsia.

Examenele citologice ale colonului se realizează cu ajutorul spălăturilor. După spălătura de curățire (de două ori) urmează spălătura propriu-zisă pentru diagnostic, cu 1—2 litri soluție fiziologică de NaCl la temperatura corpului. Din cauza cantităților mari de lichid de spălătură, sînt necesare centrifuge de volum mare, prelucrarea trebuind să decurgă rapid, ca de altfel în general în citodiagnosticul gastroenterologic. După o primă sedimentare, sedimentul „spălat“ este centrifugat încă o dată, iar din produsul obținut se fac frotiuri sau preparate *„en bloc“*. De cele mai multe ori este foarte greu de obținut un material complet lipsit de fecale (pentru tehnică, vezi *Raskin* și colab.) (36).

Rinichiul și căile urinare excretoare

Materialul de cercetat este urina.

După micțiunea de dimineață, pacientul ia un diuretic cu acțiune rapidă (clorotiazid), iar cînd simte nevoia să urineze elimină imediat conținutul vezical în recipiente ținute în apă cu gheață ; mai departe se procedează ca pentru lichidele de spălătură (vezi p. 740). Dacă se aplică tehnica *„en bloc“*, se amestecă urina cu alcool etilic 50%, în proporție de 1 : 1. Dacă se suspectează existența unui carcinom renal, după administrarea diureticului se face o palpare prudentă, de partea corespunzătoare. În cazul carcinoamelor vezicale, în cursul cistoscopiei, după evacuarea urinii, se face o spălătură cu soluţie fiziologică de NaCl.

Puncţiile în tumori şi în ganglionii limfatici

Puncţiile în tumori prin bronhie şi transtoracic (14). Această cercetare citologică prin aspiraţie presupune accesibilitatea procesului tumoral; de regulă, ea întregeşte biopsia, prioritatea trebuind să fie acordată acesteia din urmă.

Cel mai adesea se fac puncţii în limfoamele din hemoblastoze, acestea aparţinînd hematologiei (18, 27, 28). Pentru puncţie se folosesc instrumente speciale, dar, de regulă, sînt suficiente seringi cu etanşeitate bună. După anestezia locală (*atenţie:* anestezicul nu trebuie injectat în tumoare sau în limfom, căci ar produce modificări artificiale ale celulelor şi grupărilor celulare aspirate!), se introduce acul şi se aspiră, rotind concomitent acul în jurul axului său; apoi se încetează aspiraţia, se extrage acul, se goleşte conţinutul cu multă atenţie pe lamă şi se fac frotiuri. Este recomandabilă colorarea după *Pappenheim.*

Metastazele de implantare par să fie foarte rare; în orice caz, ele au fost comunicate numai cu totul excepţional.

Carcinomul mamar

Neoplaziile mamare pot fi diagnosticate prin puncţie în tumoare; totuşi, în cazul unor formaţiuni care se pot palpa, este preferabil să se facă biopsie. Pentru diagnosticul precoce este valoros studiul citologic al secreţiei mamare spontane sau al celei obţinute după masaj bimanual blînd (15). Colorarea după *Papanicolaou* şi/sau *Pappenheim.*

Puncţiile în glanda tiroidă

Acestea sînt indicate în cazul nodulilor reci şi se fac, ca şi alte puncţii în tumori, sub anestezie locală (29). După experienţa proprie, posibilităţile de eroare sînt considerabile. Avînd în vedere dificultăţile cunoscute, pe care le întîmpină chiar şi clasificarea histologică a tumorilor tiroidiene, cercetarea citologică nu-şi găseşte aplicarea decît ca metodă de completare.

Lichidul cefalorahidian, vezi p. 761

Revărsatele pleurale şi peritoneale

De regulă, sînt necesari aproximativ 100 ml, obţinuţi prin puncţie (ac de grosime medie, seringă de 100 ml). Este recomandabil să se adauge Vetren®, cu ajutorul căruia se poate evita coagularea precoce a lichidului aspirat. Acesta trebuie prelucrat repede, deoarece în caz contrar se produce citoliză. Dacă simpla cercetare a sedimentului nu dă rezultate satisfăcătoare, se pot folosi diverse metode de îmbogăţire (vezi p. 745). Colorarea se face cu metoda *Papanicolaou* sau, avînd în vedere mai buna diferenţiere a elementelor sanguine, cu metoda panoptică *Pappenheim.*

Evidențierea celulelor tumorale în sîngele circulant

Metoda cu streptolizină și filtru „Millipore“ (30). Principiu : spălarea de mai multe ori, cu NaCl, a sîngelui recoltat dintr-o venă sau dintr-o arteră, pentru a îndepărta antistreptolizinele, și provocarea hemolizei prin adăugare de streptolizină. Final, filtrare „Millipore“ (vezi p. 745), eventual spălare cu soluție fiziologică de NaCl a materialului celular reținut, urmată de o a doua filtrare. Fixare în soluție Carnoy modificată (70 ml alcool etilic 96%, 25 ml cloroform, 5 ml acid acetic), timp de 10—15 minute, apoi colorare cu metoda *Papanicolaou.*

Metoda cu sedimentare (39) : sînge heparinizat amestecat cu albumină bovină (80 mg în 2 ml apă distilată) și lăsat liniștit timp de 20—30 de minute (frigider care nu prezintă vibrații în cursul funcționării). Eritrocitele sedimentează. Se aspiră lichidul supernatant și se centrifughează în eprubete mici de centrifugă, timp de 5 minute la 1 500 de turații. Stratul care conține leucocitele și celulele tumorale se găsește între stratul de albumină bovină și cel de ser sanguin *(buffy coat).* Este trecut pe lame de sticlă, după ce se aspiră și se azvîrle stratul de ser sanguin ; frotiurile se usucă în aer și se colorează după metodele *Papanicolaou* sau *Pappenheim.*

Prelucrarea produselor patologice de cercetat

Frotiurile

Produsele mucoase (spută, produs de spălătură gastrică) sînt aduse, cu o ansă sau cu o pensetă, pe lame degresate, sînt presate ușor cu altă lamă și apoi întinse. Fixare în eter-alcool *(Papanicolaou)* sau uscare la aer *(Pappenheim).*

Produsele fluide, subțiri (sediment din revărsate pleurale sau peritoneale, centrifugate timp de 10—15 minute la 2 500—3 000 de turații) sînt aduse cu ansa pe lamă și întinse cu o lamelă șlefuită (ca un frotiu de sînge periferic) ; sau se întinde de-a lungul lamei o dungă, continuîndu-se apoi cu altele perpendiculare pe ea (fig. 244). Fixarea se face ca pentru produsele mucoase.

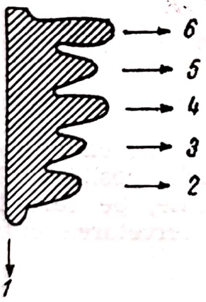


Fig. 244. — Tehnica întinderii frotiurilor de sediment din revărsate pleurale sau peritoneale (după *Spriggs*) (44) (pentru amănunte, vezi în text).

Tehnica „en bloc“

Este o metodă de prelucrare specială pentru cercetări histologice, care se execută în laboratoarele de specialitate ; pentru amănunte, vezi *Kahlau* (22), *Koss* și *Durfee* (25). Produsul de cercetat se amestecă cu o cantitate egală de alcool etilic 70% (25) sau de soluție Duboin (soluție saturată de sublimat 100,0 ;

acid acetic 25,0 ; formol 40% 5,0) (22). În cazul folosirii soluţiei Duboin, în produsele care conţin proteine se formează un depozit lăptos, la care se adaugă ser (0,5 ml).

Filtrul „Millipore" *

Metoda este adecvată în special pentru produsele sărace în celule sau pentru produsele ce se obţin în cantităţi mici (de exemplu, lichid cefalorahidian). Produsul de cercetat trebuie să fie fluid şi nevîscos. El este trecut într-o aparatură specială (fig. 245), cu filtru Sog (42), avînd pori de mărime variată, care, în funcţie de mărimea porilor, reţine toate celulele sau numai celulele nucleate de o anumită mărime (mai recent, autoradiografic) (43). Deoarece sînt transparente, filtrele sînt introduse la sfîrşit în coloranţi, folosind astfel şi pentru examenul microscopic al preparatului.

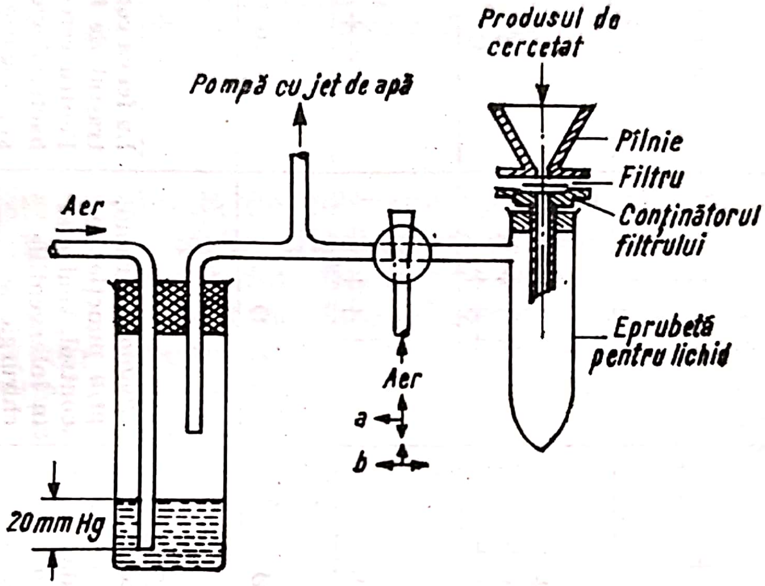


Fig. 245. Schema unei instalaţii de microfiltrare pentru cercetarea produselor lichide în cantităţi mici. La stînga, reglatorul de vacuum ; *la dreapta,* dispozitivul de filtrare ; filtrul întrebuinţat este *filtrul* „Millipore" (pentru amănunte, vezi *Kistler* şi *Brischoff)* (23).

Fluorocromarea cu tetraciclină

Se administrează, timp de 4 zile, cîte 600 mg Ledermycin®**, a 5-a zi pauză, apoi se face cercetarea. Materialul de cercetat (de exemplu, spută) se pune pe fîşii de hîrtie de filtru şi se usucă la aer. Pentru *lichidul de spălătură gastrică* se procedează în felul următor (1) :

1. Timp de 4 zile, 600 mg Ledermycin oral.
2. A 5-a zi, fără Ledermycin.

---

* Poate fi procurat de la : A. Hofmann, 86 Bamberg, Stauffenbergstrasse 140.

** Demetilclortetraciclină (*N.R.*).

TABELUL XCV

Comparaţie metodică între coloraţiile şi metodele de cercetare cele mai folosite
(după o schemă de *Grunze* [13])

	Coloraţia Papanicolaou	Coloraţia Giemsa	Contrast de faze	Fluorocromare cu acridin oranj	Fluorocromare cu tetraciclină
Indicaţia din punctul de vedere al timpului necesar efectuării	+	++	+++	+++	+++
Transparenţa preparatelor	+++	+	+++	++	—
Capacitatea de a diferenţia: — Citoplasma — Nucleul — Nucleolii	 ++ ++ ++	 +++ ++ ++	 +++ +++ +++	 ++ + Ø	 — — —
Indicaţia din punctul de vedere al producerii de artefacte	+	+	+++	++	—
Posibilitatea de utilizare pentru „*prescreening*"	Ø	Ø	Ø	+	++(?)
Folosirea pentru documentarea celor observate	+++	+++	Ø	++	Ø
Propuneri pentru folosirea în citodiagnosticul din medicina internă	Spută, secreţie, bronşică, spălături aspirate, chiuretaje. Apa de spălătură, din esofag, stomac duoden, colon. Urină. L.C.R. Secreţie mamară (puncţii directe în tumoare)	Revărsate pleurale şi peritoneale Puncţii în ganglioni, metastaze şi în tumori	Diagnostic rapid, prin puncţie de control, mai ales în intervenţiile chirurgicale intratoracice	La fel ca contrastul de faze Pentru cercetare bacteriologică suplimentară	"*Prescreening*" în carcinoamele gastrice

Ø — neindicată
+ — puţin indicată
++ — indicată
+++ — foarte indicată

3. A 6-a zi, spălătură gastrică cu soluție fiziologică de NaCl (vezi p. 741).
4. Se aduce lichidul de spălătură la un pH de 9, prin adăugarea de soluție 5% de bicarbonat.
5. Se centrifughează timp de 5—10 minute la 2 500—3 000 de turații.
6. Se depune sedimentul obținut pe fîșii de hîrtie de filtru, întinzîndu-l în lungul acestora, și se usucă la aer.
7. Examinarea se face sub lumină UV (lampă UV, lungime de undă 3 600—3 770 Å).

Rezultate : fluorescența galbenă-aurie intensivă se consideră drept pozitivă, cea verzuie, omogenă, drept negativă.

Atenție : în caz de retenție de resturi alimentare se lasă o pauză de două zile între administrarea de tetraciclină și cercetare. Fluorescența tetraciclinei slăbind cu timpul, pentru documentare trebuie făcute microfotograme (colorate). Valorificarea probelor de cercetat trebuie făcută în aceeași zi.

Colorații

Nu există o metodă de colorație specifică pentru celulele carcinomatoase. Pentru cercetările citodiagnostice s-au dovedit utile colorațiile *Papanicolaou* și *Pappenheim*, fluorocromarea cu acridin oranj, precum și microscopia în contrast de faze. Fiecare metodă prezintă avantaje și dezavantaje (vezi tabelul XCV). Pentru scopuri practice este recomandabilă colorația *Papanicolaou ;* cînd este de așteptat prezența a numeroase celule ale hemopoiezei sau limfopoiezei (produse obținute prin puncție pleurală sau prin puncția ganglionilor limfatici), se folosește colorația panoptică *Pappenheim.*

Colorația Papanicolaou

1. Fixarea frotiurilor în alcool etilic 95% și eter, în proporție de 1 : 1.
2. Alcool etilic în concentrații descrescînde : 80, 70, 50%, apoi apă distilată, agitînd ușor preparatul.
3. Soluție de hematoxilină (soluția 1) : ½ min., dacă soluția este proaspăt preparată ; astfel, în funcție de vechimea ei, se ține mai mult (pînă la 1½ min.).
4. Spălare în apă distilată, pînă cînd apa nu se mai colorează de loc.
5. Albăstrirea frotiurilor aproximativ 2 minute în 3 ml soluție de amoniac 0,91 *pro analysi* + 97 ml alcool etilic 70%.
6. Alcool etilic în concentrații crescînde : 70, 80 și 95%.
7. Soluție de oranj G (soluția 2) OG 6, aproximativ 2 minute.
8. Spălarea excesului de colorant cu două schimburi de alcool etilic 95%.
9. Colorare în soluția EA 65 (!) (soluția 3 c), aproximativ 2 minute.
10. Spălare scurtă în mai multe vase cu alcool etilic 95%.
11. Alcool absolut, xilol, apoi acoperire cu Caedax. În cazul frotiurilor groase, se aplică Caedax abundent. Filtrarea soluției 1 în fiecare zi. Săptămînal se prepară noi soluții.

Fluorocromarea cu acridin oranj

1. Alcool etilic în concentrații descrescînde : 80, 70 și 50%, apă distilată, rapid una după alta, apoi acid acetic 1%, apă distilată.

2. Acridin oranj : soluția-mamă 0,10% (Merck, Darmstadt) se diluează la 0,01% cu tampon-fosfat : colorare 3 minute. (Tampon-fosfat : amestec de KH_2PO_4 $^1/_{15}$ m și Na_2HPO_4 $^1/_{15}$ m cu pH-ul 6. Pentru aceasta se dizolvă : 9,072 g KH_2PO_4 în 1 000 ml apă distilată și 9,465 g Na_2HPO_4 tot în 1 000 ml apă distilată. Se amestecă : 230 ml soluție KH_2PO_4 cu 40 ml soluție Na_2HPO_4.)

3. Soluție de tampon-fosfat (vezi mai sus), 1 minut.

4. $CaCl_2$ 0,1 m (11,099 g $CaCl_2$ în 1 000 ml apă distilată) : 1—2 minute.

5. Tampon-fosfat (vezi mai sus) : spălare.

6. Se acoperă cu o lamelă, fără intermediu. Cercetare la microscopul de fluorescentă.

Bibliografie

1. *Berk, J. E., S. M. Kantor :* Demethylchlortetracycline induced fluorescence of gastric sediment. J. Amer. med. Ass. 179 (1962) 997.
2. *Bertalanffy, F. D. :* Exfoliative Krebsdiagnose mit Akridinorange-Fluoreszenzmikroskopie. Krebsarzt 16 (1961), 521.
3. *Bickermann, H. A., E. E. Sproul, A. L. Barach :* An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects. Dis. Chest 33 (1958), 377.
4. *Chapman, B. M. :* Cytologic diagnosis of Rectal and colonic conditions. Gastroenterology 36 (1959), 501.
5. *Chone, B., J. Becker :* Praktische Bedeutung der peripheren Tumorzelldiagnostik. Münch. med. Wschr. 16 (1963), 33.
6. *Farber, S. M. :* Clinical appraisal of pulmonary cytology. J. Amer. med. Ass. 175 (1961), 345.
7. *Frenzel, H., A. Papageorgiou :* Klinische Bedeutung der Bronchialsekretzytologie. Med. Klin. 58 (1963), 827.
8. *Frenzel, H., A. Papageorgiou :* Zytologische Sputumuntersuchungen bei malignen Lungenrundherden. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 368.
9. *Frenzel, H., A. Papageorgiou :* Zur Bedeutung der Bronchialsekretzytologie für die Frühdiagnose des Bronchialcarcinoms. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71 (1965), 968.
10. *Friedel, H. :* Die Katheterbiopsie des peripheren Lungenrundherdes. Barth, Leipzig 1961.
11. *Graham, R. M. :* Reliability of cytodiagnostic methods in cancer detection. N. Y. St. J. Med. 58 (1958), 1265.
12. *Grunze, H. :* Klinische Zytologie der Thoraxkrankheiten. Enke, Stuttgart 1955.
13. *Grunze, H. :* A critical review and evaluation of cytodiagnosis in chest diseases. Acta cytol. 4 (1960), 175.
14. *Grunze, H. :* În : Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, sub red. Bartelheimer, H., H.-J. Maurer. Thieme, Stuttgart 1962.
15. *v. Haam, E. :* Neue Grenzgebiete der klinischen Zytologie. Wien. klin. Wschr. 74 (1962), 901.
16. *Hamperl, H. :* Über die Gutartigkeit und Bösartigkeit von Geschwülsten. Verh. dtsch. Ges. Path. 35 (1951), 29.
17. *Hartmann, P. :* Die Cytologie des Bronchialsekretes. Thieme, Stuttgart 1955.
18. *Heilmeyer, L., H. Begemann :* Atlas der klinischen Haematologie und Cytologie. Springer, Berlin 1955.
19. *Henning, N., S. Witte :* Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnostik. Thieme, Stuttgart 1957.
20. *Henning, N., S. Witte :* Cytodiagnostik des Magen-Darm-Kanals. În : 1. Tgg. dtsch. Ges. angew. Zytologie. Müller, München 1965.
21. *Kahlau, G. :* Der Lungenkrebs. Ergebs. allg. Path. path. Anat. 37 (1954), 258.

Grupa bolilor reumatismale

de H. HARDERS, Hamburg

Explorările funcţionale în scop diagnostic sînt foarte rare în grupa bolilor reumatismale. Diagnosticul stărilor reumatice a făcut progrese importante mai degrabă prin introducerea metodelor diferenţiate şi parţial specifice de cercetare, ca reacţiile de imunitate, analiza proteinelor plasmatice şi diagnosticul sinovial. În cele ce urmează, se vor menţiona acele metode, care, în urma diferitelor modificări constatate în cursul evoluţiei bolii, ar putea fi valoroase pentru diagnosticul funcţional. Deoarece aceste metode sînt larg folosite astăzi pentru diferenţierea stărilor patologice din grupa bolilor reumatismale, este necesar să se includă cîteva indicaţii scurte asupra lor. În sfîrşit, tot în sensul larg al celor arătate mai sus, vor mai fi menţionate şi unele metode simple de cercetare, măsurători şi manevre necesare pentru înţelegerea tulburărilor funcţiilor articulare, ca: perimetrele articulare, amplitudinea mişcărilor articulare, măsurarea unghiurilor, măsurarea presiunii mîinilor, dinamometrie, dolorimetrie etc. Toate acestea sînt descrise pe larg în lucrările corespunzătoare la *Moll* (12) şi *Miehlke* (10).

Modificările proteinelor plasmatice în cursul bolilor reumatismale

Fracţionarea proteinelor serice cu ajutorul electroforezei pe hîrtie, mai ales în febra reumatică şi în artrita reumatoidă, arată aspecte caracteristice, valoroase pentru stabilirea diagnosticului. Febra reumatică este însoţită în stadiul acut de o creştere a α_1-, α_2- şi β-globulinelor, după care se instalează, în cursul evoluţiei ulterioare, scăderea albuminelor şi creşterea γ-globulinelor. În artrita reumatoidă predomină, alături de scăderea albuminelor, o netă creştere a γ-globulinelor (mai ales în exacerbările procesului patologic), însoţite de creşterea α_2-globulinelor (16). În formele viscerale de eritematodes, în dermatomiozită, în sclerodermie şi în periarterita nodoasă, se constată parţial creşterea masivă a γ-globulinelor eterogene, în dauna fracţiunii albuminice. Pentru aspectul particular al datelor obținute prin imunoelectroforeză, se recomandă monografii de specialitate (5, 6).

Viteza de sedimentare a hematiilor (V.S.H.) furnizează, cu prețul unei minime activități de laborator, indicații prețioase cu privire la devierile proteinelor plasmatice și la gradul de activitate a bolii reumatismale. Constatarea unei V.S.H. extrem de accelerată sau foarte accelerată este aproape obligatorie în febra reumatică și în fazele acute ale artritei reumatoide, ca și în așa-numitele colagenoze în sens restrîns, așa încît lipsa acestei accelerări ridică îndoieli asupra exactității diagnosticului. Valoarea practică deosebită a V.S.H. rezidă în simplitatea cu care se poate controla evoluția, ca și în aprecierea gradului de activitate a bolii și de eficacitate a terapiei.

Probele de labilitate serică, ca banda Weltmann, reacția Takata, testul de turbiditate la timol etc., dau, împreună cu devierile fracțiunilor proteice ale plasmei, așa-numite constelații reacționale caracteristice (16). Astfel, se poate întîlni, de exemplu, în mod obișnuit o îngustare a bandei Weltmann în febra reumatică și o îngustare sau o lățire a bandei, în raport cu activitatea procesului, în artrita reumatoidă. Din combinarea bandei de coagulare Weltmann cu reacția la sulfat de cadmiu se pot trage concluzii asupra devierii fracțiunilor proteice, ceea ce permite o mai bună interpretare diagnostică și prognostică a procesului patologic.

Date serologice

Așa-numita proteină C-reactivă este o β-lipoproteină, care reacționează cu polizaharidul somatic C al pneumococilor.

Proteina C-reactivă apare în diferite inflamații și infecții acute permițînd concluzii, asemănătoare cu cele furnizate de V.S.H. asupra gravității și asupra gradului de activitate a procesului patologic. Proteina C-reactivă apare și dispare mai repede decît modificările V.S.H. Deși ambele reacții sînt total nespecifice, valoarea lor constă în datele pe care le furnizează asupra gradului de activitate a procesului reumatic, precum și în avantajul pe care-l oferă de a surprinde un proces cu activitate redusă prin metode de laborator. În acest fel este posibilă și interpretarea amănunțită a tratamentului. Lipsa de specificitate a probei cere în orice caz o critică severă a rezultatelor, de exemplu eliminarea altor îmbolnăviri intercurente.

Metodă

Testul de precipitare în tuburi capilare este deosebit de simplu și, în același timp, foarte sigur. Într-un tub capilar se introduc, în volume egale, antiser specific și ser de cercetat. Ca martor se folosește un tub cu ser normal de iepure și un tub cu ser de bolnav pozitiv pentru proteina C-reactivă. După o incubație de două ore la 37°, tuburile se păstrează peste noapte la frigider.

Citirea se face pe un ecran negru și cu iluminare laterală. În raport cu înălțimea în milimetri a precipitatului, rezultatul se notează de la 0 la ++++ (și pentru o coloană de precipitat mai înaltă de 4 milimetri).

Disputa imunobiologică dintre macroorganism și streptococii β-hemolitici în cursul febrei reumatice se poate evidenția prin prezența anticorpilor împotriva toxinelor streptococice, ca *antistreptolizină*, antihialuronidaza și antistreptokinaza. O deosebită importanță clinică o are prezența antistreptolizinei. În 60—90% din cazurile de febră reumatică se poate constata o creștere a titrului acesteia. În cazurile de febră reumatică cu absența antistreptolizinei trebuie luată în considerare, printre altele, o producere redusă de streptolizină de către agentul patogen. Un titru de peste 200 u. antistreptolizine întărește prezumția unei infecții streptococice în prezent sau în trecut (angină streptococică, glomerulonefrită, erizipel ș.a.). Variațiile tipice ale titrului antistreptolizinelor contribuie în mod special, alături de criteriile clinice clasice, la precizarea diagnosticului de febră reumatică. În două pînă la trei săptămîni după o primă infecție cu streptococi, titrul antistreptolizinelor poate crește pînă la mai multe mii de unități, atingînd maximum în prima jumătate a celei de a doua luni de boală. După trecerea lunii a doua, titrul începe să scadă, mai rapid în cazul unui tratament cu antibiotice. După trei luni, titrul poate fi din nou în limitele normale, de aproximativ 200 unități. Uneori, și după acest interval persistă valori ridicate ale titrului de antistreptolizine. Trebuie subliniat faptul că nu există un raport direct între înălțimea și variațiile titrului de antistreptolizine și gravitatea sau evoluția procesului reumatic. Unele creșteri ale titrului nu sînt în corelație cu manifestările clinice. Hotărîtoare rămîn numai variațiile titrului de antistreptolizine în raport cu evoluția clinică.

Metodă

În tuburi conținînd ser inactivat de bolnav în diluții crescînde, se adaugă volume egale dintr-o soluție activă de streptolizină. Se incubează 30 de minute la 37°. Se adaugă apoi jumătate de volum suspensie 2% de eritrocite și se incubează din nou 45 de minute. Diluția la care începe hemoliza este definită ca titrul de antistreptolizine și se calculează în unități prin comparare cu un standard internațional.

Factorul reumatic are aceeași valoare pentru diagnosticul artritei reumatoide, ca și antistreptolizinele pentru diagnosticul febrei reumatice. Este vorba de macroglobuline eterogene cu constanta de sedimentare în jurul a 18,7 unități Svedberg, care pot reacționa cu γ-globulinele, care au o constantă de sedimentare de 7 unități Svedberg. În raport cu tehnica folosită, aceste substanțe pot fi puse în evidență într-un mare procent de cazuri (în jur de 90%) în artrita reumatoidă, o reacție pozitivă căpătînd prin aceasta o mare valoare diagnostică. Reacția dintre factorul reumatic și 7-S-γ-globulinele poate fi evidențiată printr-un număr mare de procedee serologice diferite (reacții de hemaglutinare, ca de exemplu, testul Waaler-Rose ; reacţii de aglutinare cu bacterii ; testul de aglutinare a particulelor ; teste de precipitare şi teste de inhibare). În practică, testul latex în picătură este cel mai bun datorită uşurinţei cu care se execută ; ca test de cercetare însă, acest test are o cotă de cuprindere redusă, faţă de alte metode serologice mai fine.

Metodă

O picătură din serul bolnavului, diluată în soluţie tampon cu pH 8,2, se amestecă cu o picătură de reactiv standard din comerţ ; în cazurile pozitive apare o aglutinare a particulelor datorită reacţiei dintre factorul reumatic şi γ-globulinele adsorbite pe suprafaţa particulelor de latex. Aglutinarea nu se produce în cazurile negative. Ca martor, se folosesc seruri de bolnav latexnegative şi latexpozitive. În raport cu intensitatea aglutinării, rezultatele se notează de la 0 la +++. În cazul serurilor care dau o reacţie intens pozitivă, se determină titrul cu ajutorul unor diluţii ale serului.

În afara artritei reumatoide, s-au observat uneori reacţii pozitive în eritematodesul visceral (LE), în periarterita nodoasă, în sclerodermie şi în spondilita ankilopoietică, ca şi în paraproteinoze. Nu există o relaţie categorică între pozitivitatea reacţiei şi gradul de activitate a artritei reumatoide, deşi o parte din cazurile latexnegative se caracterizează printr-o evoluţie deosebit de uşoară.

Punerea în evidenţă a factorului LE se situează, încă de la prima descriere a fenomenului LE în 1948, pe o poziţie centrală în diagnosticul eritematodesului visceral, dar această probă a dus la obţinerea de cunoştinţe fundamentale şi în domeniul bolilor parareumatice şi al aşa-numitelor colagenoze în sens restrîns.

În cazul factorului LE, este vorba de o γ-globulină cu constanta de sedimentare 7 S, care prezintă caracter de anticorp faţă de antigenele nucleilor granulocitelor neutrofile. Au mai fost descrise şi globuline macromoleculare, care reacţionează cu materialul nuclear al leucocitelor. Celula LE tipică este un granulocit neutrofil, în al cărui spaţiu plasmatic se găseşte o mare particulă fagocitată, compusă din material nuclear denaturat şi omogenizat ; în acelaşi timp, spaţiul plasmatic îşi pierde structura şi colorabilitatea normală. Nucleul leucocitului, care a fagocitat această particulă, este împins spre una din marginile celulei. Fenomenul LE este demonstrat *in vitro*, dar se poate produce în anumite condiţii şi *in vivo*, de exemplu în leziuni cutanate locale artificiale (de exemplu, în bulele de cantaridă). Fenomenul LE se produce printr-o reacţie a anticorpilor antinucleari cu nucleul celulei şi presupune o lezare prealabilă a membranei leucocitului, care în mod normal nu este permeabilă pentru astfel de anticorpi. Anticorpii antinucleari (factorul LE), în cazul pătrunderii în leucocit, determină nucleoliză cu depolimerizare, omogenizare şi pierderea colorabilităţii. După eliminarea citoplasmei, materialul nuclear liber intră în contact cu granulocite vitale, care se dispun într-un mod caracteristic în jurul acestuia, în formaţii asemănătoare unei rozete. După fagocitarea întregului material nuclear de către un granulocit, se formează celula LE tipică, strict necesară pentru interpretarea unui fenomen LE pozitiv. Fagocitoza de material nuclear incomplet omogenizat, care își păstrează încă resturi de structuri și colorabilitate este denumită „fenomen pseudo-LE“ și nu reprezintă o dovadă diagnostică sigură. De reținut că așa-numitele fenomene pseudo-LE pot fi observate și în serurile cu fenomen LE pozitiv, care au fost mult diluate.

Metodă

Se incubează la termostat 15 ml sînge defibrinat prin agitare cu perle de sticlă, timp de 2 ore. Se centrifughează apoi 5 minute la 1 500 ture/min. Din stratul albicios de leucocite, situat deasupra coloanei de hematii, se extrage o mică probă care se întinde pe o lamă și se colorează cu colorația *Pappenheim*, ca un frotiu de sînge. Numărul celulelor LE tipice întîlnite permite o apreciere aproximativă a titrului factorului LE.

În afara testului celular clasic prezentat mai sus, au mai fost descrise recent, pentru punerea în evidență a factorului LE, numeroase metode serologice, în parte de mare sensibilitate, ca tehnica imunofluorescenței, reacții cu eritrocite nucleate de găină etc. Asemănător testului de aglutinare a particulelor de latex pentru factorul reumatic, a fost descris și pentru factorii antinucleari un test de aglutinare de particule, simplu de executat, dar de o sensibilitate redusă.

Metodă

Particule de latex încărcate cu acid dezoxiribonucleic sînt amestecate pe o lamă cu ser de bolnav diluat. După controlul cu seruri martor negative și pozitive, aglutinarea se citește și se gradează ca și la testul latex descris mai sus.

Sub rezerva folosirii mai multor probe, factorul antinuclear LE poate fi pus în evidență în aproximativ 90% din cazurile de eritematodes visceral. Anticorpi antinucleari mai pot apărea în așa-numitele forme evolutive maligne de artrită reumatoidă (pînă la 20%) și, izolat, în dermatomiozită, sclerodermie și periarterita nodoasă. Testul LE se poate negativa după tratamente prelungite cu derivate cortizonice.

Autoanticorpi cu specificitate de organ diferită față de un substrat din cord, din țesut conjunctiv, din rinichi etc., pot să apară și în bolile reumatismale, în special în febra reumatică, în artrita reumatoidă, în eritematodesul visceral, în dermatomiozită și în periarterita nodoasă. Dat fiind că este vorba de metode speciale de cercetare, ca testul de consumpție a antiglobulinelor, metode imunohistochimice și procedee serologice noi, se vor cerceta monografiile de imunopatologie (11). Relațiile dintre autoanticorpii de organ și simptomatologia clinică sau gradul de activitate a procesului sînt încă neclare în parte, astfel încît nu se poate afirma încă nimic concludent asupra importanței patogenice sau diagnostice a acestora.

În cele ce urmează se vor reda cîteva metode de cercetare folosite în reumatologie, unele clasice, altele mai noi, dar care totuşi nu sînt folosite constant în domeniul restrîns al diagnosticului funcţional.

Examenul histologic prin biopsie permite, în cazuri speciale, precizarea diagnosticului naturii unui sindrom reumatic, ca de exemplu în eritematodesul visceral (capilarele în spirală ale glomerulilor renali), în febra reumatică şi în poliartrita cronică primară. S-a arătat mai sus dezvoltarea metodelor moderne de imunohistochimie şi imunofluorescenţă pentru secţiunile de ţesuturi.

Examenele lichidului interstiţial cu ajutorul bulei de cantaridă şi de exemplu, cu ajutorul imunoelectroforezei, deşi păstrează încă mai mult o importanţă ştiinţifică (5, 6), pot da uneori rezultate de valoare din punct de vedere clinic-diagnostic.

Cercetarea chimică, fizică, microscopică, serologică sau bacteriologică a lichidului articular, dacă se desfăşoară după un larg principiu de cercetare, aşa-numitul *diagnostic sinovial,* poate contribui în mod esenţial la precizarea diferenţial diagnostică a sindromului reumatic (7).

Şi anumite examene chimice ale sîngelui (cupru, fier, acid uric, lipide) sau examene hematologice pot completa sau, în parte chiar decide uneori un diagnostic (10, 12).

Folosirea termografiei în infraroşu în biologie şi în medicina clinică se bazează pe difuzarea prin sistemul circulator şi ţesuturi a căldurii produse prin procesele metabolice şi eliminarea ei din organism sub forma unei iradiaţii în zona infraroşie a spectrului, adică în domeniul 3—20 μ. Această iradiaţie poate fi înregistrată cu multă precizie şi rapiditate, în aşa fel încît producerea şi transportul de căldură pot fi sesizate cu uşurinţă pe mari teritorii ale organismului cercetat.

Principiul metodei constă în cercetarea diferitelor regiunii ale corpului, punct cu punct, cu ajutorul unui sistem optic rapid reglabil, care transmite impulsele unui detector, de exemplu, un element indiu-antimoniu răcit în azot. Impulsele detectorului, trecute prin sisteme electronice, sînt proiectate ca imagini pe un tub cu raze catodice. În felul acesta, imaginea iradiaţiilor poate fi observată, direct sau înregistrată fotografic. Pentru o evaluare cantitativă se poate folosi fie impulsul primar, fie imaginea emisă. Termografia în infraroşu a devenit accesibilă pentru scopuri medicale abia în ultimii ani, dar a fost repede inclusă în rîndul metodelor clinice de cercetare (vezi cap. „Căile circulaţiei terminale").

Metoda s-a dovedit deosebit de utilă în special în poliartrita cronică primară, ea permiţînd înregistrarea unor modificări greu de măsurat în alt mod. Se pot urmări localizarea, gradul de activitate şi evoluţia procesului reumatic în diverse ţesuturi mezenchimale, fapt care favorizează interpretarea obiectivă şi cantitativă a măsurilor terapeutice chirurgicale sau medicamentoase (1, 3).

Determinarea temperaturii intraarticulare cu termoelementele cu cupru-constantan, după aplicarea locală de împachetări reci sau calde, a permis în îmbolnăvirile articulare inflamatorii, detectarea unor temperaturi mai ridicate decît la persoane normale; s-a putut de asemenea constata că în astfel de cazuri, după aplicarea de împachetări calde (48—50°), se produce în mod constant o scădere netă a temperaturii, care însă nu poate fi pusă în evidență în bula de grăsime a articulației genunchiului (3). După împachetări reci, temperatura intraarticulară rămîne nemodificată, în timp ce bula de grăsime prezintă o ușoară ridicare a temperaturii. Pare posibil ca determinările intraarticulare ale temperaturii sub stimul caloric să poată da, ca o metodă de diagnostic funcțional, informații asupra mecanismelor reflexe care iau naștere pe calea influențării circulației sanguine din capsula articulară.

Tulburările funcționale ale vaselor, și în special ale capilarelor, care joacă un rol esențial în patogenia febrei reumatice, artritei reumatoide și așa-numitelor colagenoze în sens restrîns, așa cum s-a constatat din date clinice, histologice și angeologice speciale, pot fi puse în evidență astăzi și intravital.

În condiții clinice, cu ajutorul metodei descrisă de *Brånemark* (2, 3), se pot determina, la structurile capsulei articulare și în țesutul conjunctiv de reparație, structurile vasculare, dilatațiile vasculare, caracteristicile circulatorii, comportamentul funcțional al vasomotricității și vitezele de circulație corpusculară (vezi p. 488). Cu această ocazie, s-au demonstrat șunturi între arteriole și venule la baza ghemurilor capilare din capsula articulară. S-a stabilit, astfel, baza anatomostructurală pentru interpretarea procedeelor de diagnostic funcțional, cum ar fi calorimetria intraarticulară. În artrita reumatoidă s-a putut pune în evidență o repartiție neregulată atît a vascularizației normale, cît și a vascularizației modificate anatomic. În cazurile cu modificări importante ale sistemului vascular și ale franjurilor sinoviale, vasele din bula de grăsime au fost găsite normale din punct de vedere al structurii, topografiei și funcțiilor lor. Modificările vasculare tipice din capsula articulară în cazurile de artrită reumatoidă constau din variații ale calibrului și dilatarea venulelor, cu o circulație încetinită uneori chiar întreruptă. În acest fel se poate demonstra direct substratul fiziopatologic al hipoxiei tisulare. La franjurile sinoviale, hipertrofiate în mod caracteristic, s-au găsit, spre vîrfuri, zone avasculare, în timp ce la baza lor exista o vascularizație bogată ; ambele zone erau net delimitate printr-o linie de demarcație. Deși, din cauza necesității preparativelor chirurgicale, practicarea metodelor de cercetare și determinările microscopice intravitale sînt posibile numai la un număr redus de pacienți totuși, de exemplu, în cadrul endoscopiilor articulare și sinoviectomiilor, se pot obține informații funcționale patologice și de diagnostic funcțional esențial. Pentru metoda camerei vezi p. 500.

Măsurarea rezistenței capilare arată în artrita reumatoidă valori semnificativ de scăzute, care nu pot fi explicate nici prin vîrsta, nici prin sexul pacienților cercetați. Chiar dacă scăderea rezistenței capilare nu poate fi considerată ca specifică pentru un anumit sindrom reumatic, se poate spune că această tulburare este într-o relație directă cu modificările importante ale circulației terminale, așa cum se observă în febra reumatică, în artrita reumatoidă și în bolile parareumatice (13).

Metodele de cercetare de diagnostic funcțional au contribuit pînă în prezent mai puțin la sistematizarea bolilor reumatismale decît serologia reumatologică, imunoelectroforeza, histologia și imunohistochimia. O descriere largă a diferitelor principii de clasificare (12) depășește cadrul volumului de față.

Bibliografie

1. *Boas, N. F.:* Thermography in rheumatoid arthritis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 121 (1964), 223—234.
2. *Brănemark, P.-I.:* Capilary function in connective tissue. Acta rheum. scand. 9 (1963), 3—9.
3. *Brănemark, P.-I., V. Laine, J. Lindström, K. Vainio:* Intraarticular temperature and caloric stimulation. Acta rheum. scand. 9 (1963), 94—101.
4. *Brănemark, P.-I., J. Lindström, I. Jonsson, V. Laine, K. Vainio:* Capillary structure and function in rheumatoid arthritis. Acta rheum. scand. 9 (1963), 284—292.
5. *Hartmann, F.:* Immuno-elektrophoretische Untersuchungen am Serum Rheumakranker. În: *Grabar, P., P. Burtin:* Immunoelektrophoretische Analyse. Ihre Anwendung auf die Untersuchung menschlicher Körperflüssigkeiten. Elzevier, Amsterdam 1964.
6. *Heremans, J. F.:* Die Immunoelektrophorese und ihre klinische Bedeutung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 20 (1963), 169—257.
7. *Hollander, J. L., R. A. Jessar, D. J. McCarty:* Synovianalysis: An aid in arthritis diagnosis. Bull. rheum. Dis. 12 (1961), 263—264.
8. *Lindström, J.:* Structure and function of the capillary bed in synovial tissue. Acta rheum. scand., 9 (1963), 10—13.
9. *McCarty jr., D. J., R. A. Gatter, P. Phelps:* A dolorimeter for quantification of articular tenderness. Artr. and Rheum. 8 (1965), 551—559.
10. *Miehlke, K.:* Die Rheumafibel. Springer, Berlin 1961.
11. *Miescher, P., K. O. Vorlaender:* Die Immunopathologie in Klinik und Forschung und das Problem der Autoantikörper, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1961.
12. *Moll, W.:* Kompendium der Rheumatologie. Medica-Verlag, Stuttgart, 1964.
12. a. *Moll, W.:* Die dynamometrische Registrierung der Hadkraft. Praxis 53 (1964), 1654—1657.
12 b. *Moll, W.:* Laboratoriumsbefunde bei chronisch-entzündlichen Rheumaerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 219—221.
13. *Potter, J. L., F. W. Wigzell:* Capillary resistance in rheumatoid arthritis, Ann. rheum. Dis. 16 (1957), 357—364.
14. *Stillmann, J. S.:* Arhritis and Rheumatism. Med. Clin. N. Amer. 45 (1961), nr. 3.
15. *Stollerman, G. H.:* Die Behandlung und Überwachung des Rheumafiebers. Acta rheum. Geigy 17 (1960).
16. *Wuhrmann, F., Ch. Wunderly:* Die Bluteiweisköper des Menschen. Untersuchungsmethoden und deren klinisch-praktische Bedeutung, 3. Aufl. Schwabe, Basel 1957.

Sistemul nervos

de R. JANZEN, Hamburg

Numeroase boli interne se pot însoţi de reacţii ale sistemului nervos central şi periferic, de reacţii ale plăcii terminale neuromusculare (reacţii terminale identice pentru stimuli diferiţi) (9), care nu rareori constituie primul sau principalul simptom. Din această cauză, acest capitol nou introdus, trebuia să apară neapărat într-un „diagnostic funcţional clinic“.

Formele de reactivitate cele mai frecvent sînt următoarele :

1. Meningoencefalite, mielite, nevrite, respectiv meningoencefalomielopolinevrite infecţioase, parainfecţioase, neuroalergice.
2. Polineuromielopatii (de ex., mieloza funiculară, sindromul transvers), encefalopatii (psihoze exogene, delirum tremens, polioencefalita Wernicke) în sindromul de malabsorbţie, în intoxicaţii endogene şi exogene, în tulburări de metabolism congenitale şi dobîndite.
3. Miopatii funcţionale (reacţii miotone, paramiotone, reacţii miastenice) şi structurale (distrofii, polimiozite) prin tulburări foarte variate de metabolism, congenitale şi dobîndite şi prin procese imunopatologice.
4. *Tic douloureux* (nevralgia trigeminală a bătrînilor), simpatalgii, sindrom Menière, accese cerebrale, afectare cerebrală care poate apărea în variate tulburări funcţionale şi organice ale sistemului circulator.

Unele dintre aceste forme reacţionale pot fi elucidate exclusiv sau mult mai bine prin examene de laborator.

Au fost alese şi descrise metodele considerate de noi, în calitate de clinică intern-neurologică, mai valoroase. Este vorba de metodele practicate chiar de medicii din clinică, ca şi de alţi medici, şi care sînt absolut necesare pentru lămurirea anumitor probleme. În ultimul caz, se va cere şi ajutorul instituţiilor specializate.

Lichidul cefalorahidian * (L.C.R.)

Cu excepţia cercetărilor privind circulaţia L.C.R. în spaţiul subarahnoidian şi a determinării presiunii L.C.R. în cercetările de rutină se folosesc rareori probe funcţionale propriu-zise. Totuşi, ţinînd seama că L.C.R. prin compoziţia lui este rezultanta unor procese foarte variate, că extragerea L.C.R. prin puncţie este frecvent practicată, chiar în serviciile de medicină generală şi că interpretarea rezultatelor este uneori dificilă, este absolut necesară o prezentare critică, insistînd mai mult asupra unor greşeli, care se repetă cu regularitate.

---

* În colaborare cu *F. Balzereit* şi *G. Brune*.

Homeostazia chimică a L.C.R. este realizată prin acţiunea concomitentă a multor factori, ca secreţie, reabsorbţie, circulaţie, barieră hematoencefalică. Modificările unuia sau mai multor din aceşti factori determină tulburări în compoziţia L.C.R. Îmbolnăvirile sistemului nervos, care nu atrag după sine modificări ale factorilor arătaţi, nu generează modificări ale L.C.R. Pe de altă parte, unele boli generale pot provoca modificări net patologice ale L.C.R., chiar în absenţa unor semne neurologice. Un L.C.R. normal nu exclude deci o afecţiune nervoasă organică, iar un L.C.R. anormal nu dovedeşte că există o îmbolnăvire primară a sistemului nervos. Se poate conchide în continuare că modificări identice sau asemănătoare ale L.C.R. pot apărea din cauze diferite, precum şi faptul că în cazuri de îmbolnăviri cu aceeaşi patogenie se pot produce modificări diferite ale L.C.R. Nu se poate stabili un diagnostic clinic numai pe date furnizate de examenul L.C.R. ; aceste date pot fi luate în consideraţie numai ca simptome în cadrul diagnosticului general.

Puncţia lombară

Spre deosebire de ceea ce se făcea în trecut, noi practicăm puncţia lombară la pacientul aflat în poziţie şezîndă, deoarece această poziţie oferă mai multă siguranţă la introducerea acului. Excepţii de la această regulă : 1) cercetarea circulaţiei L.C.R. prin canalul spinal ; 2) imposibilitatea din diverse motive. Pacientul trebuie să fie aşezat pe un scaun drept, cu coloana uşor flectată, dar în nici un caz aplecat înainte. Acul de puncţie, cu bizou lung, străbate pielea în mijlocul spaţiului dintre apofizele spinoase ale vertebrelor L_2—L_3 sau L_3—L_4 (înălţimea crestelor oaselor iliace). În raport cu reacţia bolnavului, este bine ca în acest moment să se facă o mică pauză, pînă la relaxarea contracturii de durere, cînd acul nu mai este deplasat de musculatura puternică. Apoi acul este împins înainte, aplecînd uşor în sens caudal. Suprafaţa tăioasă a acului trebuie păstrată permanent în sens longitudinal, pentru a nu secţiona fibrele longitudinale ale durei mater, pe care este suficient să le străbată ; în acest fel se evită o scurgere prelungită de L.C.R., care de multe ori poate provoca dificultăţi mergînd pînă la meningism.

Dacă după îndepărtarea mandrenului curge sînge curat, este posibil ca vîrful acului să se găsească extradural. La acele cu bizou lung, se poate ca orificiul să se afle la limita dintre spaţii diferite şi, în acest caz, se scurge sînge amestecat în mod inegal cu L.C.R. Dacă după străpungerea durei mater apare pe canulă un lichid sanguinolent, este vorba de o masivă hemoragie subanahnoidiană. Amestecul difuz de sînge nu exclude totuși un artefact; în aceste cazuri, se va practica proba xantocromiei, pentru ca prin această probă simplă să poată fi înlăturată orice nesiguranță diagnostică generatoare de consecințe inutile. Dacă după o centrifugare imediată lichidul apare xantocromatic, este vorba cu siguranță de o hemoragie spontană; un artefact este exclus.

Complicațiile puncției lombare: pot apărea leziuni numai în cazul unor abateri masive de la tehnica descrisă sau în cazul folosirii de ace foarte lungi: peritoneul, artera și vena iliacă (sindrom de abdomen acut!). O durere, vie, bruscă, segmentară, arată locul acului — ea nu duce niciodată în mod practic la leziuni. Infecțiile sînt rare. Extrem de rar se poate produce un sindrom de hipotensiune a L.C.R.: dureri, meningism. Introducerea de soluție Ringer sterilă înlătură aceste tulburări. Un eventual meningism printr-un drenaj al L.C.R. prin orificiul efectuat de ac se tratează prin repaus la pat în poziție laterală, cu capul așezat mai jos și administrarea de analgetice.

Puncția suboccipitală

Pentru puncția cisternei se alege un ac cu bizoul scurt. Înaintea puncției trebuie să se controleze dacă mandrenul se mișcă cu ușurință și dacă bizourile acului și mandrenului se suprapun. Spre deosebire de modul în care se lucra în trecut, puncția suboccipitală se execută la bolnavul în poziție culcat, ceea ce evită colapsul și aspirația aerului și permite imediat scurgerea L.C.R., în cazul unei poziții corecte a acului. Pentru evitarea unei devieri laterale a coloanei vertebrale cervicale, se așează o pernă sub capul bolnavului. Capul nu trebuie flectat înainte, iar maxilarul inferior este îndreptat ușor spre laringe, fiind fixat de un ajutor într-o poziție medie. Se înțeapă deasupra apofizei spinoase a epistrofeului, în direcția rădăcinii nasului. Dacă nu se respecta această direcție există pericolul să se cadă perpendicular pe bulb; spațiul este îngust și pericolul este mare. Cît timp acul mai poate fi ușor mobilizat în sens longitudinal în direcția nasului, nu s-a ajuns încă cu acul la dura mater. Dacă acul se imobilizează, vîrful lui se găsește imediat înaintea durei mater sau aceasta a fost străpunsă. Străpungerea este net resimțită de operator, deși într-o manieră mai puțin netă decît în cazul puncției lombare. Din această cauză, în cazul puncției suboccipitale se scoate de mai multe ori mandrenul pînă cînd L.C.R. se revarsă spontan prin ac. Dacă prin ac se scurge sînge, vîrful lui se găsește de obicei încă epidural.

Hemoragii mortale nu survin decît în unele displazii, motiv pentru care nu se practică niciodată puncția suboccipitală în astfel de situații. Dacă apar dureri la distanță de locul puncției (mai ales în teritoriul trigemenului) sau alte incidente neprevăzute, trebuie să se renunțe la puncție. Puncția suboccipitală nu trebuie executată decît de persoane bine antrenate pentru aceasta; în unele țări ea este interzisă.

Dacă există stază papilară, puncţia nu va fi efectuată dacă hipertensiunea cerebrală este datorită unei tumori ; puncţia se poate efectua numai dacă se bănuiesc creşteri protidice importante (de ex., în unele polineuropatii) sau alte cauze (de ex., inflamaţii, stări după hemoragie subarahnoidiană).

Identificarea lichidului extras

În cazul existenţei unui dubiu asupra lichidului extras, L.C.R. sau alte lichide (conţinutul unui chist revărsat), se poate efectua o electroforeză : albumina din L.C.R. cuprinde întotdeauna o fracţiune de prealbumină. La o bănuială de fistulă lichidiană, deosebirea dintre L.C.R. şi o secreţie nazală diluată poate fi evidenţiată prin proba zahărului : o picătură de lichid se aplică pe o bandă de glucotest ; rezultatul este pozitiv, cînd lichidul aplicat este L.C.R.

Determinarea presiuni L.C.R.

Presiunea lombară a L.C.R. se măsoară la bolnavul culcat cu ajutorul unui tub gradat de sticlă, comportînd în general o coloană de apă de 100—150 mm, racordat la canula de puncţie. Valoarea acestei determinări este în general supraestimată ; nu are o importanţă practică decît în cazurile de subpresiune.

Cercetarea circulaţiei L.C.R. prin canalul spinal

Bătăile pulsului şi presiunea venoasă acţionează asupra presiunii L.C.R. Ridicarea presiunii L.C.R. prin tuse, strănut, compresiune jugulară sau presiune abdominală, permite, printr-o creştere dirijată a presiunii, cercetarea circulaţiei L.C.R. prin spaţiul subarahnoidian : proba Queckenstedt. În cazul unei bănuieli justificate de tumoare, proba nu trebuie practicată fără un consult prealabil cu neurochirurgul care, în unele situaţii, trebuie să intervină imediat, mai ales în cazul proceselor medulare dorsale şi cervicale. Uneori, apar dificultăţi datorite faptului că acul este prea subţire sau datorită interpunerii unei rădăcini nervoase în dreptul orificiului acului. Pentru aceasta, la cercetarea circulaţiei L.C.R. în spaţiul subarahnoidian nu trebuie folosite ace de puncţie prea subţiri. În blocajele parţiale, se măsoară concomitent presiunea L.C.R. la nivel lombar şi la nivel cisternal. Cercetarea circulaţiei L.C.R. în cavităţile ventriculare din interiorul cutiei craniene, reprezintă o cercetare de specialitate rezervată neurologului, neurochirurgului şi neuroradiologului.

Rezultatul examenului privitor la circulaţia L.C.R. în spaţiul subarahnoidian nu se va nota prin „Queckenstedt pozitiv sau negativ“, ci va fi redat prin descrierea măsurătorilor şi a observaţiilor sau, uneori, prin termenul general de „spațiul subarahnoidian este liber“. Un „spațiu subarahnoidian liber“ nu exclude o îngustare parțială, respectiv o tumoare. Această greșeală a provocat multor bolnavi suferințe îndelungate și inutile.

Contraindicațiile puncției pentru extragerea de L.C.R.

O puncție în spațiul subarahnoidian practicată în scop diagnostic este contraindicată, atunci cînd există o creștere în presiunea intracraniană, deoarece cerebelul și trunchiul cerebral pot fi presați în gaura mare occipitală. De asemenea, în caz de hipertensiune intracraniană, puncția suboccipitală poate leza direct prin înțepare amigdala cerebeloasă, în cazul cînd aceasta este inclavată în gaura occipitală.

Toate procesele localizate în teritoriul coloanei vertebrale cervicale sau găurii occipitale mari reprezintă contraindicații pentru puncția suboccipitală.

De asemenea, trebuie evitată o puncție în spațiul subarahnoidian în cazurile în care acul trebuie să parcurgă țesuturi infectate sau tumorale, deci atunci cînd există pericolul de însămînțare a L.C.R.

Numărătoarea celulelor și citodiagnosticul

La numărarea celulelor se folosesc primele picături obținute după executarea probei Pandy. Pentru colorarea leucocitelor și lizarea eritrocitelor se întrebuințează numai soluția Samson. Rezultatul este dat în n/3 celule, deoarece conținutul celulei de numărat este de 3 mm^3. Valorile normale sînt pînă la 4/3 celule în L.C.R. suboccipital și 6/3 celule în L.C.R. lombar. Chiar la numărătoare se pot deosebi granulocitele de limfocite; dacă există, trebuie să se acorde multă atenție celulelor anormale, bacteriilor, ciupercilor și altor componente. Examenul citologic urmărește diferențierea celulelor din L.C.R., surprinderea de celule anormale sau tumorale, ca și identificarea agenților patogeni sau a unor particule organizate (croșate echinococice, cisticerci) ori neorganizate (particule de grăsime, de colesterol). Celulele întîlnite cel mai frecvent sînt limfocitele și granulocitele neutrofile; în diferite procese mai pot apărea: granulocitele eozinofile, monocite, plasmocite, macrofage, histiocite. Un L.C.R. normal cuprinde, de cele mai multe ori, în exclusivitate limfocite. Diferențierea celulară are o importanță deosebită în bolile infecțioase ale sistemului nervos și ale învelișurilor lui, dar și infarctele și tumorile pot elibera celule inflamatorii în L.C.R., dacă există comunicări între spații (de multe ori, este confundată, în mod greșit, o pleiocitoză cu o meningită determinată de anumiți germeni!). Punerea în evidență a celulelor tumorale în L.C.R., mai ales în blastomatozele meningiene, este uneori, singura posibilitate de precizare a diagnosticului; posibilitatea de a obţine produse sigur pozitive este mai redusă la L.C.R. decît pentru alte lichide organice (respectiv excreţii), aceasta depinzînd de felul tumoarei şi de relaţiile acesteia cu spaţiul subarahnoidian.

Citodiagnosticul L.C.R. este indicat în toate îmbolnăvirile prin germeni patogeni şi în alte afecţiuni inflamatorii ale sistemului nervos central şi învelişurilor lui, în toate procesele cu etiologie neclară şi întotdeauna cînd în celula de numărat apare ceva suspect. Îmbogăţirea, întotdeauna necesară în cazul preparatelor cu celule puţine la număr, poate fi realizată prin centrifugare (5 minute la 800 ture/min.). Dezavantaj: celulele pot fi lezate; avantaj: L.C.R. poate fi păstrat pentru alte cercetări. Folosirea altor metode cere un instrumentar special. Dezavantaj: de cele mai multe ori L.C.R. se pierde; avantaj: celulele sînt menajate [cameră de sedimentare (14), metoda captării celulelor (18), metoda difuziunii prin membrană (11)]. Coloraţia celulelor se face ca la celelalte preparate citologice; în general este suficientă coloraţia May Grünwald-Giemsa. După coloraţie, preparatele sînt acoperite, putînd fi astfel examinate microscopic la toate posibilităţile de mărire ale microscopului. Recolta de celule nemodificate este cu atît mai mare, cu cît locul de puncţie a fost mai aproape de locul de formare a celulelor patologice.

Cercetarea chimică a L.C.R.

Deşi în L.C.R. au fost puse în evidenţă o multitudine de combinaţii organice şi anorganice (8), totuşi numai un număr redus din acestea au importanţă pentru diagnosticul clinico-chimic al L.C.R.

De cel mai mare interes rămîn şi astăzi determinarea albuminei, inclusiv electroforeza şi reacţiile coloidale. La determinarea albuminei se deosebesc metode orientative şi metode cantitative.

Pentru determinarea orientativă a proteinelor se folosesc în special metodele Pandy şi Nonne-Apelt. Aceste examene se execută chiar în momentul extragerii şi permit o apreciere relativă asupra conţinutului în proteine al L.C.R.

Determinarea proteinelor după *Kafka* şi *Samson* se află la graniţa dintre determinările orientative şi cele cantitative. Cu această metodă, se dozează volumetric albumina şi globulinele; trebuie să se ţină seama că α- şi β-globulinele nu sînt decît parţial prinse, iar γ-globulinele scapă nedozate, aproape în totalitate. Posibilităţile de eroare apar mai ales la centrifugare; pentru a obţine rezultate corecte sînt indispensabile condiţii standard. În condiţii fiziologice proteinele totale din L.C.R. reprezintă o unitate Kafka, ceea ce corespunde la 24 mg%.

Rezultatele cele mai sigure se obţin prin *determinările cantitative*, prin metoda *Kjeldahl* şi prin metoda biuretului după *Weichselbaum.*

Metoda *Kjeldahl* este exactă, dar în același timp este relativ costisitoare. Ea este folosită mai ales pentru verificarea altor metode mai puțin costisitoare. Ca metodă de rutină clinică se pretează bine metoda biuretului modificată (3).

Diferențierea proteinelor din L.C.R. se face prin *electroforeză.* Datorită încărcării lor electrice deosebite și mărimii moleculelor, particulele de proteine pot fi desfăcute cu ajutorul electroforezei la un pH între 7,9—8,6 și dozate cantitativ. Electroforeza pe hîrtie a permis ca electroforeza L.C.R. să devină o metodă larg folosită în diagnosticul chimico-clinic (2, 5). Electroforeza pe agar, pe folii de acetat și pe folii sintetice este, de asemenea, folosită. Înainte ca electroforeza să poată fi practicată, L.C.R. trebuie concentrat în așa fel încît conținutul în proteine să fie de aproximativ 1—2%. Pentru aceasta noi folosim metoda *Mies* (12), care folosește o tehnică de cruțare a proteinelor. O serie de factori, ca tehnica de concentrare a L.C.R., condițiile de separare în cîmpul electric, colorarea benzilor de hîrtie pentru citire, influențează rezultatele și îngreuiază compararea valorilor găsite în laboratoare diferite. Cu toată această nesiguranță, electroforeza reprezintă o completare de valoare a celorlalte metode de cercetare, inclusiv reacțiile coloidale. Avantajul major al cercetării electroforetice a L.C.R. în precizarea diagnosticului, rezidă în diferețierea diverselor fracțiuni globulinice, și prin aceasta în posibilitatea de a diagnostica anumite procese patologice. Cel mai rapid și mai departe migrează în cîmpul electroforetic prealbumina, denumită și prefracțiune sau fracțiunea X. Urmează apoi albumina, apoi globulinele α, β și γ. Între β- și γ-globuline mai există o fracțiune denumită τ. În L.C.R. patologice, electroforeza arată curbe tipice, care sînt denumite drept tip α, β, γ sau tip mixt.

Imunoelectroforeza L.C.R. permite o mai amplă caracterizare și diferențiere a fracțiilor proteinice, separate prin viteza lor de migrare în cîmpul electric, bazîndu-se pe proprietățile lor imunologice. Pe baza acestor cercetări, s-a conchis asupra unei identități între proteinele serice și cele din L.C.R. (7). O întrebare importantă este dacă L.C.R. mai conține, în afara proteinelor serice, și alte proteine provenind din sistemul nervos central. Izolarea de proteine din țesutul nervos normal și patologic și folosirea lor pentru producerea de seruri conținînd anticorpi reprezintă o posibilitate în plus pentru stabilirea diagnosticului imunochimic (1). În momentul de față, nu există însă posibilitatea ca această metodă să devină metodă de rutină în diagnosticul L.C.R.

Reacțiile coloidale se bazează pe faptul că unui sol în dispersie coloidală i se adaugă un alt sol, respectiv L.C.R. și că, la anumite modificări ale L.C.R., solul fin dispersat se transformă într-un sistem cu granulații mari care floculează. Solul în dispersie coloidală nu este influențat de un L.C.R. normal, deoarece albuminele lichidului sînt suficiente pentru a prezerva solul de flocularea globulinică. Dacă predomină globulinele, flocularea se produce cu atît mai ușor cu cît conținutul în albumine este mai redus. În această reacție, se urmărește influența unei serii întregi de diluții ale L.C.R. asupra solului. Diluțiile de L.C.R. se fac în serie geometrică și se amestecă cu aceeași cantitate de sol. Modificarea de culoare, respectiv de turbiditate, se înscrie pe ordonatele unui sistem de coordonare, în care pe abscisă se notează seria diluțiilor de L.C.R. Pentru cercetarea L.C.R. se folosesc diferite reacții coloidale, cum ar fi reacția cu aur coloidal după *Lange*, reacția mastix după *Kafka* și reacția cu colargol-acid clorhidric după *Riebeling*. În această din urmă reacție, L.C.R. prezervează, pînă la o anumită diluție, o soluție diluată de colargol de acțiunea precipitantă a acidului clorhidric diluat. Noi folosim numai reacția mastix, modificată după *Scheid* și colab. (15).

În ultima vreme, se folosesc în diagnosticul chimic al L.C.R. și *cercetări enzimatice*. Determinarea enzimelor din L.C.R. nu poate fi folosită pe scară largă, deoarece cantitățile mici de enzime, fac necesară o concentrare mare a L.C.R. Problema constă mai ales în interpretarea importanței fiziologice și diagnostice a enzimelor puse în evidență în L.C.R. Valorificarea rezultatelor cantitative necesită o corelare cu activitățile enzimatice din ser, cu albuminele totale și cu numărul celulelor din L.C.R. De asemenea, se va ține seama că o distrugere locală de celule în teritoriul spațiului subarahnoidian, însoțită de eliberarea de enzime din celulele distruse, poate avea ca rezultat o îmbogățire a enzimelor în L.C.R. Mai mult decît atît, pentru a surprinde tulburări ale proceselor chimice fiziologice, ca glicoliza, distrugeri tisulare sau procese metabolice alterate, este absolut necesară o măsurare țintită a activităților enzimatice ; de asemenea, trebuie să se acorde atenție și problemei inhibitorilor enzimatici (4).

În comparație cu determinarea proteinelor în L.C.R., determinarea altor combinații organice sau anorganice nu prezintă decît un interes redus.

Sistemul neuromuscular *

Explorările funcționale ale nervilor periferici și ale musculaturii, care vor fi descrise în acest capitol, sînt indispensabile pentru diagnosticul de rutină al medicilor interniști. Deși executarea unor astfel de explorări nu se poate desfășura decît în laboratoare parțial specializate, totuși desfășurarea lor, precum și valorificarea rezultatelor nu depind decît de cunoștințele medicului care îngrijește bolnavul asupra bazelor și necesității acestor cercetări.

---

* În colaborare cu *St. Zschocke*.

Observații preliminare fiziologice

Fiecare celulă α-motorie din cornul anterior inervează cu neuritele sale (fibre nervoase motorii) mai multe fibre musculare, cu ajutorul sinapselor neuromusculare (placa terminală motorie). Acest sistem este o unitate din punct de vedere funcțional. *Sherrington* a introdus pentru aceasta noțiunea de *unitate motorie*. Prin ramificarea terminală a fibrelor nervoase motorii, un număr mai mare de fibre musculare sînt legate de o celulă din cornul anterior. După cum se vede pe secțiunile histologice musculare transversale la nivelul unităților motorii, acestea sînt dispuse în grupuri împrăștiate pe teritorii de întindere variabilă, alături sau printre grupuri de fibre musculare aparținînd altor unități motorii. La majoritatea mușchilor extremităților se suprapun astfel, în medie, într-un anumit punct teritoriile de inervație a 5 diferite unități motorii. La sănătoși, în interiorul unui mușchi nu mai pot fi delimitate morfologic unități motorii individualizate. Cunoașterea acestui principiu de structură este absolut necesar pentru înțelegerea curbelor pe EMG și mai ales a modificărilor EMG din atrofiile musculare neurogene. Numărul fibrelor musculare inervate de o celulă din cornul anterior (raportul de inervare) depinde de atribuțiile mușchiului respectiv: în mușchii scheletali mari, axați pe desfășurare de forță, o unitate motorie inervează mai multe sute pînă la mult peste o mie de fibre musculare; în mușchii cu funcții mult diferențiate, o fibră nervoasă motorie inervează de multe ori numai foarte puține fibre musculare (de exemplu, 5—10 în mușchii oculari). Corespunzător invers este numărul unităților motorii care, împreună cu fibrele musculare corespunzătoare, participă la construcția unui mușchi.

Centrii supraspinali, neuronii intraspinali (neuroni intermediari, celule Renshaw) și aferenții din receptorii tendinoși și musculari dirijează, ca părți ale unui sistem complicat care acționează asupra celulelor din coarnele anterioare, activitatea unităților motorii. Prin creșterea desfășurării de forță, crește și numărul unităților motorii care intră în funcțiune, precum și frecvența lor de descărcare. În condiții fiziologice, nu se depășește o frecvență de 50/sec; la solicitări normale, aceasta este de 5—20/sec.

O poziție deosebită în cadrul unității motorii o ocupă sinapsa neuromusculară, *placa terminală motorie*. Spre deosebire de toate sinapsele neuromusculare din sistemul nervos central, caracterizate prin transmiterea facultativă a impulsului datorită sumației în timp și spațiu, la joncțiunea neuromusculară trebuie să fie asigurată trecerea fiecărui impuls nervos. Această necesitate se rezolvă prin construcția particulară a plăcii motorii terminale (suprafață mare de contact) și prin mecanismul umoral de transmitere. Frecvența de încărcare a plăcii este limitată. La sănătoși, rareori este atinsă limita superioară, o epuizare vizibilă apărînd numai la peste 50 de impulsuri/sec. O epuizare precoce, prin tulburarea mecanismului umoral de transmitere, caracterizează reacția miastenică.

Electromiografia (EMG)

Pareza flască este indicația principală pentru cercetarea electromiografică. În tabelul XCVI este redată o privire de ansamblu asupra acestei cercetări.

TABELUL XCVI

Privire de ansamblu asupra tulburărilor funcţionale (însoţite mai ales de pareze flasce) în care electromiografia poate contribui în mod hotărîtor la diagnosticul diferenţial

I. Paralizii psihogene (EMG pentru excluderea unui proces periferic neurogen sau miogen).

II. *Tulburări funcţionale şi procese care privesc :*

1. *Neuronul motor*
   - a) Leziuni ale coarnelor anterioare : atrofie musculară spinală, poliomielită, atrofii sistemice cu participarea coarnelor anterioare (de ex., scleroza laterală amiotrofică).
   - b) Leziuni ale rădăcinilor spinale.
   - c) Leziuni ale nervilor periferici : localizate sau generalizate (polineuropatie).
2. *Mecanismul de transmitere şi de contracţie* (placa terminală motorie, membrana fibrei musculare) = *miopatii funcţionale* : reacţii miastenice de diverse etiologii (printre altele şi fenomene de autoimunizare) ; reacţii miotone ; paralizia paroxistică ; adinamia episodică ereditară şi alte tulburări ale metabolismului electroliţilor ; o parte din miopatiile endocrine (vezi şi p. 770).
3. *Muşchiul* (parenchimul muscular) = *miopatii structurale* : miopatii distrofice şi inflamatorii.

III. Tulburări de motilitate şi pareze dureroase în bolile oaselor, articulaţiilor şi tendoanelor (EMG pentru excluderea unui proces neurogen sau miogen, care uneori este concomitent).

Analiza electromiografică a tulburărilor de motilitate (23, 32, 33), prin leziuni ale sistemului nervos central pune rareori probleme pentru internist ; în consecinţă, această problemă nu va fi tratată aici.

Tehnica de cercetare. Captarea activităţii electrice a muşchilor se face prin introducerea unui electrod acicular în muşchi. Interpretarea formei, duratei şi amplitudinei potenţialelor musculare este posibilă numai cînd electrodul de captare este introdus cît mai aproape de fibrele musculare. Din această cauză, electrozii aşezaţi pe suprafaţa cutanată nu sînt utilizabili în electromiografia clinică. Deşi durerea provocată de introducerea acului este suportabilă, totuşi anumite deplasări pasive ale electrodului, datorite unor contracţii musculare, pot fi foarte dureroase. În consecinţă, se va urmări realizarea unei tensiuni musculare izometrice prin fixarea segmentului de membru respectiv. Cu toate acestea apar frecvent excitaţii false, dureroase, care pot duce uşor la greşeli de interpretare.

De obicei, se folosesc electrozi aciculari concentrici (fig. 246). Potenţialele musculare captate sînt urmărite la ecranul unui oscilograf cu raze catodice, după întărirea diferenţelor mici de potenţial (mărimea : $10 \mu V$ - $10 mV$). În acelaşi timp, o instalaţie fonică permite şi o înregistrare acustică a variaţiilor de potenţial obţinute. Diverselor forme de activitate musculară le corespund zgomote caracteristice. O persoană antrenată poate diferenţia de multe ori mai bine cu urechea decît cu ochiul. Controlul acustic paralel permite în primul rînd o îndepărtare temporară de ecran şi o urmărire directă a bolnavului, fără să se întrerupă explorarea activităţii electromiografice.

Datorită aspectelor foarte variate şi multiplelor interpretări la care se pretează o electromiogramă, în legătură cu felul şi constituţia muşchiului, cu poziţia acului, cu contribuţia pacientului etc., această metodă de cercetare rămîne de domeniul unui medic de specialitate.

Diagnosticul se stabilește, de obicei, la sfîrșitul examenului, pe baza observațiilor făcute la ecran. În cazul unor rezultate deosebite sau pentru a efectua unele măsurători foarte exact sau pentru cercetări științifice, se pot face fotografii. De asemenea, se pot înregistra uneori rezultatele pe bandă de magnetofon, putînd fi astfel reproduse oricînd.

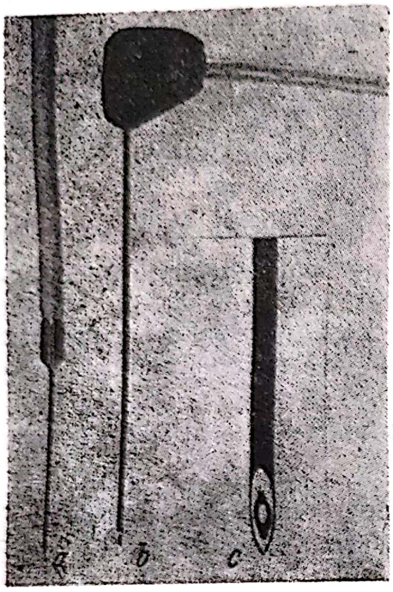


Fig. 246. — Electrozi aciculari concentrici pentru captarea potențialelor musculare în electromiografia clinică.

a — electrod cu calibru redus pentru examenul mușchilor mici (musculatura feței, a globilor oculari) ; *b* — electrod pentru musculatura extremităților. Un fir de platină de 0,15 mm diametru (electrodul diferent) este izolat (concentric) inclus într-o canulă de oțel (mărită în *c*).

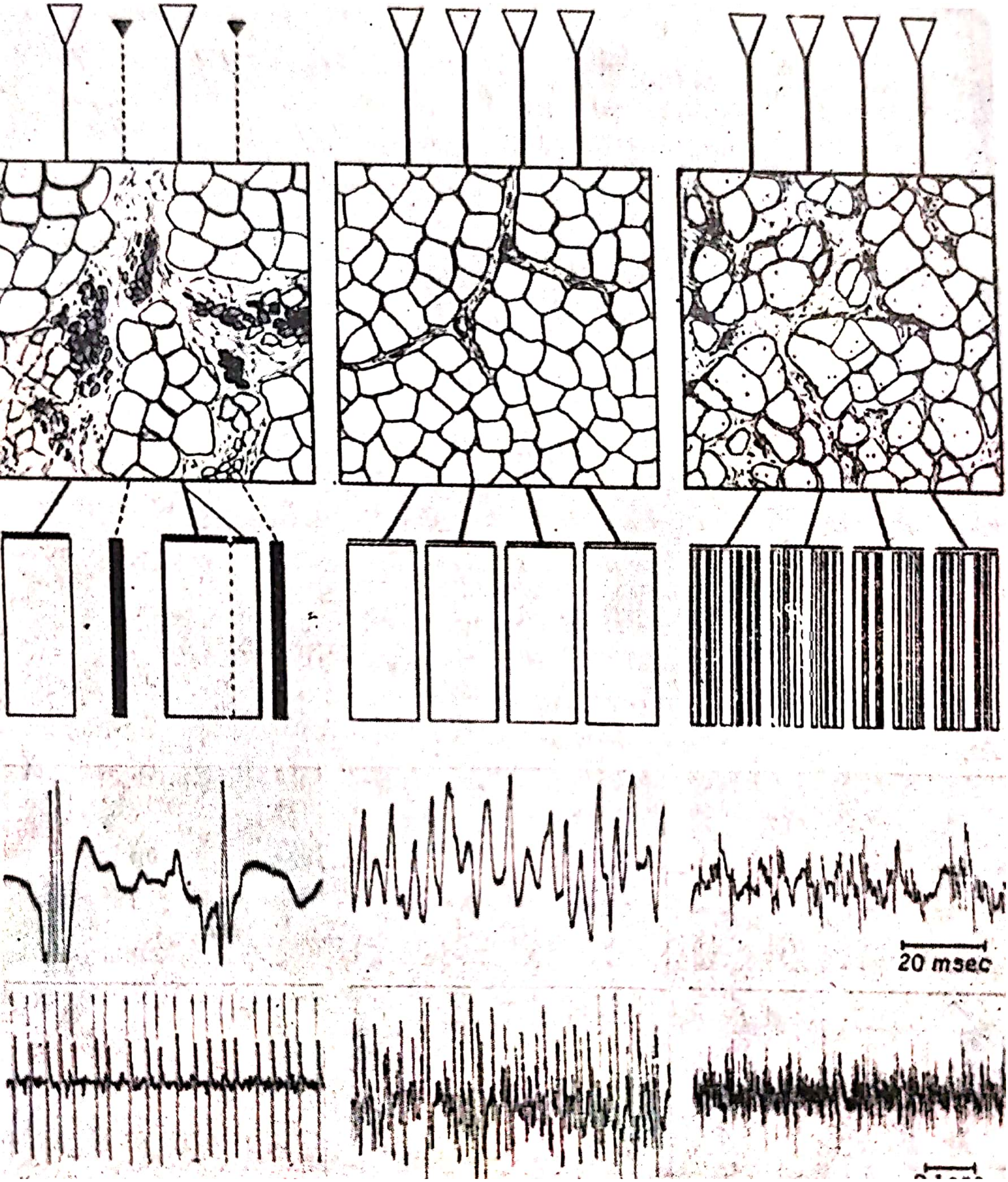
Electromiograma normală

La o contracție ușoară a musculaturii nu sînt activate decît puține unități motorii. La o excitație mai puternică a mușchiului apare un așa-numit model de interferență, dens, în care potențialele de acțiune ale mai multor unități motorii se suprapun (fig. 247 *a* și 248 *a*), datorită intricării lor morfologice (vezi și p. 766). Trebuie să se țină seama de raportul dintre gradul de interferență a modelului de activitate electromiografic și desfășurarea concomitentă de forță a mușchiului. În mod normal, în mușchiul total decontractat nu se poate pune în evidență nici o activitate. În momentul inserției acului, se poate înregistra și la persoane sănătoase o „activitate de înțepare“ de scurtă durată. Aceasta, la fel ca și o eventuală activitate de repaus a plăcii terminale, înregistrată uneori, nu trebuie confundată cu activitatea spontană (vezi și p. 769).

Bazele modificărilor patologice ale EMG

Bazele modificărilor patologice ale EMG au fost fixate în primul rînd de *Buchthal* (17) și colaboratorii săi. În fig. 247 se prezintă un tablou sinoptic al modificărilor care se constată pe EMG în atrofia musculară neurogenă și în bolile primare ale mușchilor.

Lezarea *neurogenă* a unui mușchi duce totdeauna la eliminarea tuturor unităților motorii și, în consecință, la o „luminare“ a modelului


20 msec

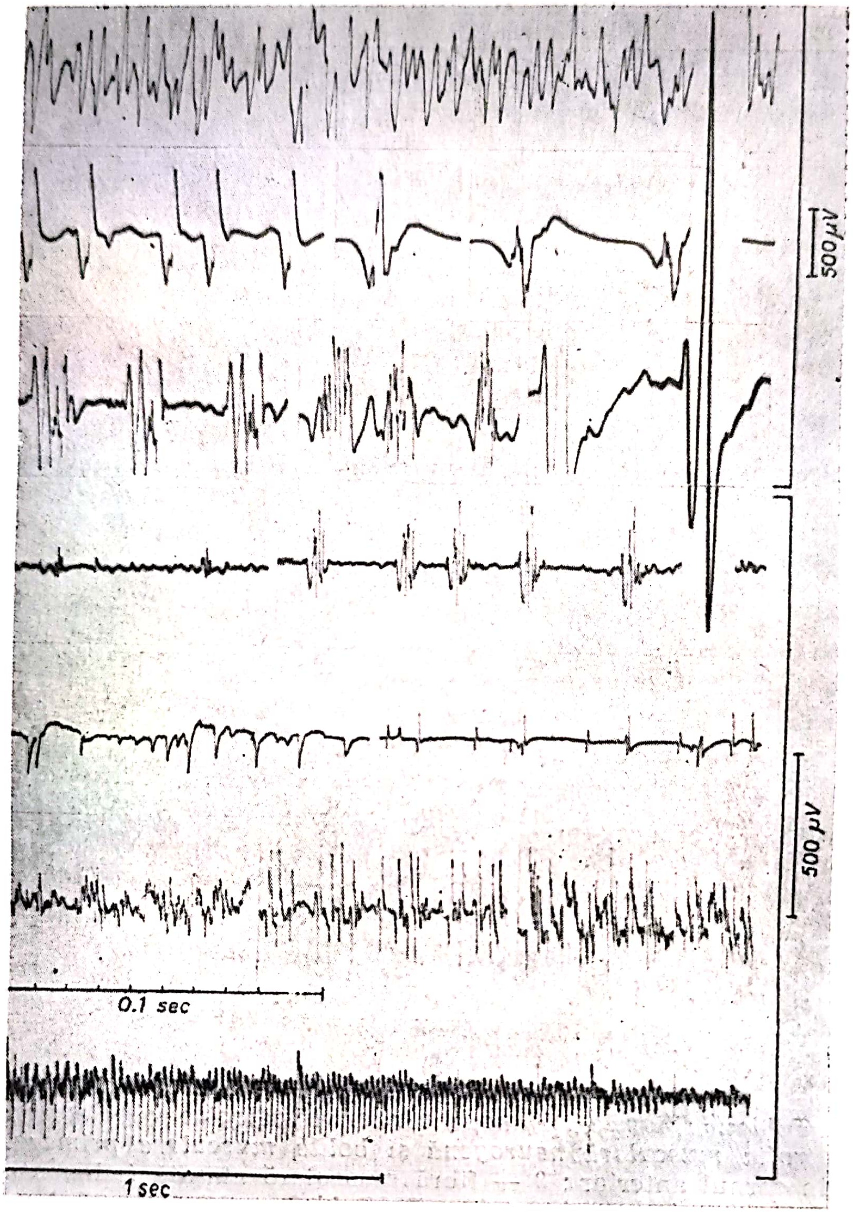


Fig. 248. — Sinteza modificărilor caracteristice ale EMG. a — EMG normală la o excitaţie voliţională puternică (model de interferenţă) ; *b* — eliminarea unităţilor motorii în leziuni neurogene : cu toată solicitarea maximă se înregistrează numai unităţi motorii izolate. Prelungirea duratei potenţialului ; *c* — potenţiale de acţiune lărgite şi polifazice în leziuni neurogene. În extrema dreaptă o aşa-numită unitate gigantică ; *d* — potenţiale de reinervare ; *e* — activitate spontană patologică a fibrelor musculare denervate ; în stînga potenţiale de denervare pozitive, în dreapta potenţiale de fibrilaţie ; *f* — model de activitate de tip miopatic : potenţiale net îngustate (durata redusă a potenţialului), de amplitudine joasă ; *g* — descărcări spontane în serie în reacţia miotonă — Atenţie la marcarea întăririi diferenţiate pentru exemplele de curbe *a-c* şi *d-g*, precum şi marcarea timpului pentru *g*, faţă de *a-f !* (vezi explicaţii suplimentare în text).

de activitate (scăderea gradului de interferență) pe EMG (fig. 247 *b*), pînă ce, în ultimă instanță, într-o denervare totală, nu mai poate fi înregistrată nici o activitate voliţională. Cu toate acestea, se poate constata o activitate spontană a fibrelor musculare denervate (activitate de denervare) (fig. 248 *e*), în special la procesele de denervare rapid evolutive, cînd apare precoce, precum și în leziunile nervoase acute, cînd apare în medie după 14 zile. Această activitate este demonstrativă pentru un proces de denervare. La o leziune neurogenă incompletă, în configurația potențialelor musculare care pot fi încă înregistrate apar modificări caracteristice progresive : lărgirea, creșterea în amplitudine, deformarea sau polifazia potențialelor (fig. 248) *b, c*), probabil prin desincronizarea descărcărilor fibrelor musculare și, în cazul proceselor cronice de denervare, prin reinervarea unor fibre denervate datorită înmuguririi fibrelor nervoase terminale din unitățile motorii intacte din vecinătate. În multe cazuri, apar astfel unități gigante (unități motorii cu un număr de fibre musculare, care depășește de multe ori numărul obișnuit), cu potențiale de acțiune în EMG lărgite și deosebit de mari (fig. 248 *c*). Unități gigante din cele mai pregnante se întîlnesc mai ales în leziunile coarnelor anterioare (în special în poliomielită), probabil printr-o sincronizare centrală adițională a descărcărilor motorii restante.

Leziunile coarnelor anterioare se mai caracterizează deseori pe EMG și prin fasciculații, ca urmare a unor descărcări spontane anormale a unor unități motorii (potențiale de fasciculație). Criteriul hotărîtor în delimitarea acestor potențiale de fasciculație față de descărcările spontane repetate ale unităților motorii, de exemplu în excitările radiculare, în crampe etc., este, pe de o parte, frecvența lentă și neregularitatea descărcărilor în primul caz, iar, pe de altă parte, observația că potențialele de fasciculație „maligne“, corespunzătoare descărcărilor spontane anormale provocate de celulele distruse din cornul anterior, nu pot fi influențate de excitația voliţională.

O importanță deosebită o are EMG pentru interpretarea unei reinervări. O înmulțire a potențialelor mult disociate polifazic (potențiale de reinervare, vezi fig. 248 *d*) permite un prognostic favorabil.

Modificările electromiografice din atrofia musculară neurogenă permit un diagnostic diferențial sigur față de miopatii. Astfel, electromiografia a contribuit în ultima vreme la descoperirea unor tulburări particulare de metabolism însoțite de atrofii musculare, care înainte erau în mod greșit considerate ca distrofii musculare.

În bolile musculare primare, deși se păstrează intact numărul unităților motorii active, totuși, datorită procesului miopatic, în interiorul fiecărei unități se reduce componența în fibre musculare. Pe EMG, potențialul total al unei unități motorii este realizat prin tot mai puține fibre musculare : el apare de amplitudine mai mică și de durată mai scurtă. În final, modelul de activitate se disociază în potențiale de acțiune mult îngustate : potențiale polifazice disociate, foarte înguste și potențiale foarte înguste, ascuțite, ale fibrelor musculare individuale (fig. 247 *c*, 248 *f*). Organismul încearcă să-și compenseze pierderea substanţei contractile prin creşterea excitabilităţii : se activează o desfăşurare de forţă la un mare număr de unităţi motorii, ceea ce are ca urmare apariţia precoce a unui aspect de interferenţă caracteristic pentru miopatii (grad înalt de interferenţă) a modelului de activitate pe EMG. Acest aspect poate persista multă vreme, înaintea apariţiei de potenţiale înguste caracteristice, singura indicaţie electromiografică pentru existenţa unei boli musculare primare.

Polimiozita (dermatomiozita) are o poziţie deosebită printre miopatiile structurale. În această entitate, infiltratele inflamatorii şi reacţiile ţesutului conjunctiv pot leza şi fibrele nervoase terminale, intramusculare. Pe EMG apar tablouri complexe ; descărcările spontane ale fibrelor musculare izolate, asemănătoare unei activităţi de denervare, sînt întîlnite frecvent în traseul electromiografic al unei polimiozite.

Un alt fenomen electromiografic prezent în unele miopatii sînt descărcările cu frecvenţă înaltă, scurte, în ropot, ale fibrelor musculare izolate sau ale unor grupe de fibre musculare. Ele reprezintă echivalente bioelectrice ale *reacţiilor miotone* în miotonia congenitală (fără alte modificări pe EMG), în distrofia miotonă (cu modificări de tip miopatic pe EMG) şi frecvent şi în polimiozite.

Poziţia şi interpretarea electromiografiei în bolile interne

Tulburări endocrine

Hipertireoză. În miopatia tireotoxică, predomină proximal, de cele mai multe ori, pe EMG un model de activitate net de tip miopatic.

Tetanie : vezi mai jos.

Diabet zaharat. În aşa-numita *amiotrofie diabetică,* care apare rar, în musculatura atrofică a extremităţilor, se constată proximal predominant modificări de tip miopatic, în timp ce în *(poli) neuropatia diabetică tardivă,* care apare mult mai frecvent, se constată pe EMG semne de leziune musculară neurogenă.

Tulburări în metabolismul electroliţilor

Tetanie. Ca expresie a excitabilităţii crescute, pe EMG apar spontan descărcări duble (dublete) caracteristice sau frecvente descărcări multiple (multiplete, vezi fig. 249). Prin hiperventilaţie sau prin înregistrarea EMG în timpul manevrei Trousseau, poate fi pusă în evidenţă o predispoziţie la tetanie.

Paralizia paroxistică (cu hipopotasemie) şi *adinamia episodică ereditară* (cu hiperpotasemie). Se constată pe EMG, după îngustarea potenţialelor de acţiune, o pierdere masivă a activităţii, pînă la încetarea totală. În unele cazuri, s-a observat şi o prelungire notabilă a potenţialelor de acţiune musculare (observaţie personală). În perioadele dintre fazele cu paralizie, EMG nu a arătat modificări patologice ; totuşi, cînd paroxismele survin foarte des, s-ar fi înregistrat şi leziuni discrete de tip miopatic tardive.

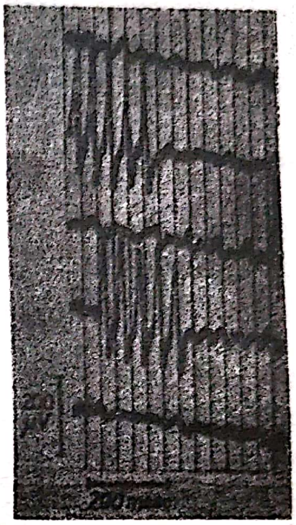


Fig. 249. — Descărcări multiple frecvente, spontane („multiplete") în tetanie.

Polineuropatii

În *tulburări de metabolism* funcţionale sau structurale (tulburări în metabolismul lipidic şi cel protidic, enzimopatii) ;

în *intoxicaţii* endogene (uremie, malignoame) şi exogene (plumb, taliu, HIN etc.) ;

în *sindromul de malabsorbţie ;*

în *boli infecţioase.*

În aceste cazuri, după confirmarea electromiografică a procesului de denervare generalizat, care de obicei predomină distal, electromiografia are importanţă pentru urmărirea evoluţiei.

Boli de mezenchim

(Poli- şi dermatomiozite, sclerodermie, sarcoidoză etc. ; panangeită nodoasă, vezi mai jos) (19, 30, 34). În special procesele cronice polimiozitice, sînt de multe ori recunoscute mai întîi pe EMG. Tabloul electromiografic este caracterizat prin model de activitate de tip miopatic, cu o distribuţie în pete, însoţit, mai ales în cazurile avansate, de teritorii cicatriceale, mute din punct de vedere bioelectric (de multe ori fără atrofii musculare vizibile !). În procesele miozitice mai acute sau în acutizările proceselor cronice, alături de modelul de activitate de tip miopatic, se înregistrează de multe ori o activitate spontană asemănătoare proceselor de denervare, explicată prin lezarea fibrelor nervoase intramusculare („neuromiozită"). În stadiul cicatriceal, pe EMG pot apărea tablouri complexe miopatice neuropatice.

Angiopatii cu tulburări periferice de circulație

Acestea pot duce la leziuni musculare neurogene, prin participarea *vasa vasorum ;* apar rareori în arterioscleroza generalizată, dar sînt frecvente în *panangeita nodoasă* (polineuropatie vasculară). În *vasopatiile endangeitice*, predomină modificările de tip miopatic pe EMG.

Tumori maligne

Acestea pot favoriza (prin tulburări metabolice endotoxice) reacții neuropatice sau miopatice („neuropatia carcinomatoasă", respectiv „miopatia carcinomatoasă"). Neuromiopatia poate precede manifestările clinice ale neoplasmului cu multă vreme (cancer bronșic !, cancer de prostată etc.). Constatarea pe EMG a unei așa-numite miopatii tardive trebuie să atragă atenția asupra posibilității existenței unui neoplasm clinic încă ocult (31, 34).

Diagnosticul electromiografic al excitabilității

Măsurarea vitezei de conducere (22) în nervii motori

Se măsoară viteza cu care parcurge un impuls nervos indus electric o distanță determinată în nervii motori. Amănunte asupra metodei în fig. 250. În mod obișnuit, se lucrează pe nervi ușor accesibili de la exterior prin electrozi de suprafață : cubitalul, medianul, peronierul și tibialul. Valoarea normală a vitezei de conducere în acești nervi este între 45 și 65 m/sec. Se constată o reducere a vitezei în anumite forme de polineuropatie, în atrofia musculară neurală și după lezări traumatice ale nervilor. Măsurarea vitezei de conducere este utilă pentru urmărirea evoluției.

În ceea ce privește informațiile pe care le poate oferi viteza de conducere în tulburările generale de metabolism, nu există o experiență suficientă în această direcție.

Măsurarea vitezei de conducere în nervii senzitivi *

Deocamdată, din cauza dificultăților tehnice metoda nu are importanță clinică. Ținînd seama însă că, în general, nervii senzitivi sînt mai sensibili decît nervii motori față de influențele nocive, fără îndoială că această metodă de explorare va căpăta un loc de frunte printre metodele de electrodiagnostic, după ce tehnica va fi îmbunătățită.

---

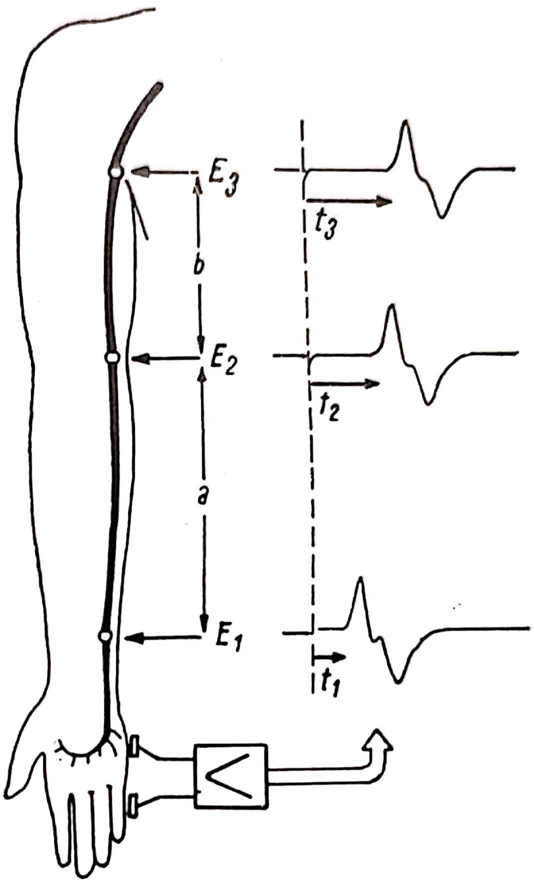
* Sub tipar : *F. Buchthal* și *A. Rosenfalck,* în *Brain Research,* 1966, nr. 3, p. 1—122.

Fig. 250. — *Măsurarea vitezei de conducere în nervi (VCN).* Explicația la exemplul nervului cubital. Excitația electrică supramaximală a nervului deasupra articulației mîinii (E_1), la nivelul cotului (E_2) și în axilă (E_3). Captarea potențialului de acțiune muscular (total) (potențialul de sumație al tuturor fibrelor musculare excitate sincron), cu ajutorul electrozilor de suprafață aplicați pe mușchiul ***abductor digiti minimi*** și înregistrare pe film. Pe acesta se măsoară timpii de latență (t_1, t_2 și t_3) (mărime 3—12 msec.), dintre momentul excitației și începutul primului croșet al potențialului de acțiune muscular înregistrat. Măsurarea distanțelor *a* și *b* dintre punctele de excitație, pe braț. Viteza de conducere pentru intervalul *a* este :

$$\mathrm{VCN}_a \ (\mathrm{m/sec}) = \frac{\mathrm{a} \ (\mathrm{m})}{\mathrm{t}_2 - \mathrm{t}_1 \ (\mathrm{sec})}$$

și corespunzător pentru *b* :

$$\mathrm{VCN}_b \ (\mathrm{m/sec}) = \frac{\mathrm{b} \ (\mathrm{m})}{\mathrm{t}_3 - \mathrm{t}_2 \ (\mathrm{sec})}$$



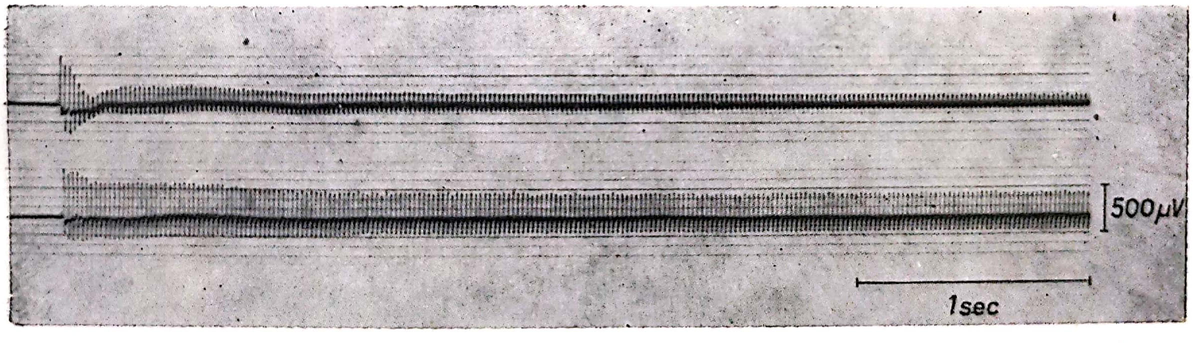


Fig. 251. — *Excitații supramaximale în serie* (50/sec.) *ale nervului cubital și înregistrarea potențialelor de acțiune musculare cu ajutorul electrozilor de suprafață (potențial de sumație) aplicați pe mușchiul abductor digiti minimi în reacția miastenică. a* înainte și *b* după administrarea de *prostigmină* (testul la prostigmină). *a* — scăderea inițială rapidă a amplitudinii potențialului de sumație, ca expresie a reacției miastenice. *b* — după o priză unică de prostigmină, normalizarea (pasageră) a curbei, concomitent cu efectul clinic.

Excitaţiile în serie

Excitarea nervilor motori prin serii de impulsuri supramaximale de frecvenţe diferite (de obicei 25 şi 50/sec.), precum şi captarea potenţialelor de sumaţie din muşchiul corespunzător, permit concluzii în primul rînd asupra capacităţii de încărcare a pasajului neuromuscular (placa terminală motorie) (27). Astfel, în miastenie sau, inconstant şi mai puţin net, şi în alte miopatii, apare o scădere precoce a amplitudinii potenţialului de sumare musculară (captat cu ajutorul electrozilor de suprafaţă), în directă legătură cu frecvenţa excitaţiilor (fig. 251 *a*).

Totuşi, nici în miastenie nu reuşeşte întotdeauna obiectivarea acestei reacţii de oboseală, deoarece pe de o parte, muşchii predispuşi pentru reacţia miastenică (muşchii globului ocular, ai feţei, ai cefei şi ai extremităţii proximale) nu sînt accesibili unei excitaţii indirecte (în afara nervului) ; iar, pe de altă parte, o excitaţie directă a muşchiului (mai precis a fibrelor nervoase intramusculare) nu poate fi înregistrată electromiografic datorită răspunsului prea puternic la excitaţie. Cu toate acestea, reacţia precoce de oboseală poate fi destul de bine observată în condiţiile excitării directe a muşchiului cu curenţi faradici, prin cedarea rapidă a contracturii musculare. Testele farmacologice (vezi mai jos) sînt în orice caz mai semnificative. Excitarea electrică în serie poate fi atunci folosită pentru punerea în evidenţă a testului farmacologic (fig. 251 *a* şi *b*). Alte domenii de utilizare a diagnosticului electric în legătură cu electromiografia sînt : cercetarea reflexelor (reflexele H) (23, 33) şi analizarea excitabilităţii spinale reflexe, spre exemplu în cazul demonstrării efectelor farmacologice ale relaxantelor musculare.

Teste farmacologice şi cercetări de metabolism pentru diagnosticul bolilor neuromusculare

Metode farmacologice

O *reacţie miastenică* există cu siguranţă, dacă administrarea de prostigmină sau de tensilon este urmată de o ameliorare netă sau de anularea totală a parezei musculare.

Prostigmina, ca test, se administrează intravenos în doză de 1 mg. Un efect net vizibil trebuie să apară în 15 minute (eventual, se repetă prostigmina).

Tensilon (edrophoniumchlorid) acţionează mult mai repede, rezultatul fiind mai net vizibil. Doza-test : 10 mg intravenos ; la un efect dubios se poate repeta testul după 1 oră, cu o doză dublă.

În ambele cazuri, cînd se efectuează aceste teste, medicul trebuie să aibe la îndemînă atropină, deoarece, în special în cazurile grave, acute şi tratate anterior cu inhibitori ai colinesterazei, se poate adăuga la criza miastenică şi o *criză colinergică*. Dacă după prostigmină sau tensilon apare o înrăutăţire, se injectează imediat intravenos 1 mg de atropină, doză care poate fi repetată la nevoie. Dacă de la început există un dubiu dacă este o criză miastenică sau este una colinergică, se va încerca întotdeauna mai întîi atropina.

În cazurile uşoare de reacţie miastenică, cînd diagnosticul este nesigur, se poate provoca, pentru elucidare, o reacţie de oboseală cu chinină (0,5 sau 2×0,5 g, la interval de o oră) (contraindicație la gravide !). Proba este contraindicată dacă există sau numai se suspectează unele tulburări de deglutiție sau de respirație.

Provocarea cu substanțe curarizante (tubocurarină) rămîne rezervată numai pentru cazuri rare și speciale. Testul este periculos : chiar doze mici pot provoca la miastenici paralizii grave și insuficiență respiratorie (testul nu se execută, dacă nu există prostigmină la îndemînă și un aparat de respirație artificială !!).

Cercetări chimice de laborator

Determinarea enzimelor din ser și determinarea cantitativă a eliminării creatinei în urină reprezintă un sprijin prețios pentru aprecierea gradului de activitate sau evoluției unui proces.

Eliminarea creatinei în urină

Creatina sintetizată în ficat este folosită de mușchi sub formă de fosfat de creatină, ca rezervă de energie și este eliminat în mod normal în urină mai ales transformată în creatinină. Tulburările de fosforilare ale creatinei și eliberarea creatinei prin lezări și distrugeri musculare duc la o creatinurie crescută (concomitent cu diminuarea eliminării de creatinină).

Valori normale : pînă la 80 mg/zi la bărbat și pînă la 150 mg/zi la femeie (calculate din cantitatea în mg% constatată în urina de 24 de ore).

Activitățile enzimatice din ser

Există o preocupare pentru alcătuirea de constelații specifice ale activităților enzimatice crescute pentru stabilirea unui diagnostic diferențial (25, 27). Trebuie să țină seama că activități enzimatice crescute pot fi constatate și în alte boli. Cu toate acestea, creatinfosfokinaza este relativ specifică pentru musculatura scheletală.

Valori normale : vezi tabelul XCVII.

TABELUL XCVII

Valorile normale ale activității enzimatice serice (după Matzelt)

în µMol substanță/oră/ml ser[1]

Creatinfosfokinază	(CPK)	0,067	(0,212)[2]
Lactatdehidrogenaza	(LDH)	17,3	(25,4)
Glicerofosfatdehidrogenaza	(GDH)	0,41	(0,75)
Gliceraldehidfosfatdehidrogenaza	(GAPDH)	0,89	(2,50)
Difosfofructozaldolaza	(ALD)	0,31	(0,47)
Glutamatoxalacetattransaminaza	(GOT)	0,83	(1,42)
Glutamatpiruvattransaminaza	(GPT)	0,59	(1,05)

[1] Datele recomandate de IUB (International Union of Biochemist) pentru activitatea enzimatică în µMol/min./1 000 ml se obțin înmulțind valorile din tabel cu factorul 16.66

[2] Cifrele notate între paranteze = limita maximă a valorilor.

Electroencefalografia * (EEG)

Pentru a se înțelege aportul acestei metode adjuvante, se vor arăta limitele și posibilitățile EEG clinice (39, 40, 42, 45). Prin EEG sînt captate așa-numitele macropotențiale, ale căror relații cu activitatea neuronilor (micropotențiale) nu sînt încă suficient clarificate. EEG înregistrează activitatea electrică a creierului la locul de captare. În țesutul nervos nu se petrece nici un fel de împrăștiere fizică : aceasta apare la captarea prin cureaua cranială (diametru de aproximativ 4 cm) (41). Activitatea cerebrală locală este dirijată ; în acest fel, din activitatea scoarței se pot obține informații asupra dirijărilor intercalate, spre exemplu în fazele somnului. În cursul narcozei, neuronii își încetează activitatea electrică, înaintea activității scoarței. *Caspers* a elaborat teoria macro-EEG, cu care noi lucrăm în clinică, și anume apariția din potențialele relativ lente de sinapse și dendrite (vezi *Janzen*) (40). O sumare a descărcărilor rapide neuronale nu poate explica traseele lente ale macro-EEG. Geneza macroactivității a fost căutată și într-o „neurosecreție“ a unor elemente neneuronale, respectiv în celulele de înveliș ale neuronilor, care ar dirija excitabilitatea neuronilor prin cedarea ritmică a unei neurosecreții (*Kornmüller*) (40). O componentă importantă a activității electrice a scoarței sînt modificările lente ale tensiunii continue, care determină amplitudinea și polaritatea activității scoarței și caracterizează fazele de excitabilitate. Din păcate, greutățile tehnice de captare a deviațiilor tensiunii continue prin curea cranială sînt insurmontabile. Această captare ar avea mare importanță în medicina generală, spre exemplu în supravegherea unei narcoze, constatarea morții cerebrale după oprirea inimii, controlul reanimării, modificări de excitabilitate, de exemplu în comele cu convulsii și în tensiunea crescută a O_2 etc. Astfel de întrebuințări au fost posibile pînă acum numai în experiment, în captările de pe scoarță (*Caspers* (40).

Ținînd seama că împrăștierea prin mediile acoperite este relativ redusă, se poate lucra cu un număr mic de electrozi de captare. Încă nu există o schemă de captare universal admisă. În fig. 252 este redată dispoziția electrozilor pentru 8 și 12 înregistrări, care corespunde datelor recomandate de „Societatea internațională de electroencefalografie“. Pentru schemele de captare detaliate, se va vedea *Janzen* (40). Înregistrările pe 8 trasee sînt suficiente ; ideale sînt cele pe 12 trasee. Structurile bazale pot fi cuprinse prin electrozi plasați în faringe, canalul auditiv, pe mastoidă, pe osul malar. Electrozii sînt confecționați din aliaje de argint clorurat și se fixează în general pe craniu cu o bandă elastică ; în unele cazuri ei pot fi lipiți pe pielea capului, curățită în prealabil. Ca mediu de conducere între electrod și pielea capului sînt folosite diferite paste bune conducătoare ori un capușon din filtru sau flanelă îmbibat în ser fiziologic. Se captează bipolar sau unipolar (electrodul indiferent de obicei în ureche, nas sau pe maxilar).

Frecvențele importante pentru EEG clinică se situează aproximativ între 0.5/sec. pînă la 35/sec. Un filtru de frecvențe permite eliminarea potențialelor rapide, de exemplu a celor generate de artefacte prin activitate musculară. Potențialele lente, pînă la 0,5/sec. sînt ridicate prin creșterea constantei de timp. Traseele lente, suspecte de artefacte, pot fi comprimate prin reducerea constantei de timp. Aceasta înseamnă că într-un traseu frumos, lipsit de accidente, o serie de componente importante au fost eliminate artificial. Viteza de înregistrare, de de obicei 3 cm/sec., poate fi încetinită pentru observații mai îndelungate sau accelerată pentru analize deosebit de exacte. Pentru verificarea abaterilor înregistrate, alături de controlul rezistenței electrozilor, al șnururilor electrozilor, al intervalelor electrozilor și al calibrării tehnice, se poate folosi calibrarea biologică, la care se poate instala pe toate canalele aceeași captare biologică dorită.

---

* În colaborare cu *W. Bushart*.

Aparatura pentru EEG este în general fixă ; există însă astăzi și aparate portabile, pentru examenul la patul bolnavului. Ultimele modele pot fi folosite în orice spațiu, care nu este expus unor influențe electrice indezirabile.

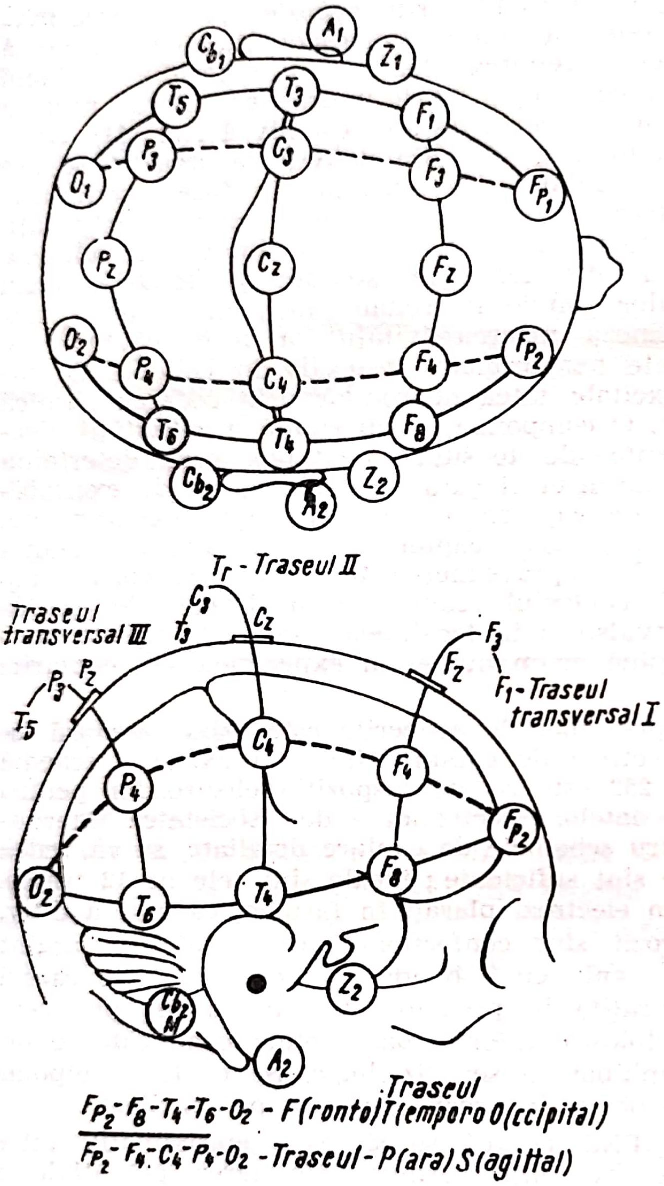

A_1
Cb_1
Z_1
T_5
T_3
F_1
P_3
C_3
F_3
O_1
Fp_1
P_z
C_z
F_z
O_2
Fp_2
P_4
C_4
F_4
T_6
T_4
F_8
Cb_2
Z_2
A_2
T_r - Traseul II
Traseul transversal III
C_3
T_3
C_z
F_3
F_z
F_1 - Traseul transversal I
P_3
P_z
T_5
C_4
P_4
F_4
Fp_2
O_2
T_6
T_4
F_8
Z_2
Cb_2 M
A_2
Traseul
Fp_2-F_8-T_4-T_6-O_2 - F(ronto)T(emporo O(ccipital)
Fp_2-F_4-C_4-P_4-O_2 -Traseul- P(ara)S(agittal)

Fig. 252. — Dispoziția electrozilor în captarea prin legătura cranială.

Elementele esențiale ale EEG normale *

Undele alfa (fig. 253) : frecvența între 8,5 și 13/sec. ; nu este permisă o variație mai mare de ± 0,5—0,75. Frecvența trebuie să fie permanentă. Domeniul frecvențelor undelor alfa poate fi împărțit într-o zonă inferioară de 8,5 (8) — 9/sec., o zonă medie de 10—11/sec. și o zonă superioară de 12—13/sec., fără nici o posibilitate de interpretare clinică a celor trei zone. Activitatea alfa atinge o tensiune anormală la o producere de 100 µV tensiune. În mod normal, undele alfa nu trebuie să se modifice esențial prin hiperventilație. O EEG cu unde alfa normale nu exclude o tulburare organică a creierului, nici chiar o îmbolnăvire a scoarței însăși, ca de exemplu un proces atrofic cerebral.

---

* Traseele sînt captate bipolar, tensiune 50 μV = 7 mm, timpul de înscriere de la o linie la alta = 1/5 sec., deci de la prima la a șasea linie aproximativ 1 secundă.

Undele beta (fig. 254) : frecvența între 14 și 35/sec. Frecvențe mai înalte nu sînt necesare pentru interpretarea clinică obișnuită. Tensiunea activității fiziologice a undelor beta este joasă, nedepășind 20—30 µV ; distribuția undelor corespunde celor cu activitate alfa.

Electroencefalograma „plană“ sau de tensiune joasă (fig. 255) nu trebuie să fie confundată cu absența de curent electric din moartea cerebrală. Într-o EEG plană se observă întotdeauna, într-o fază oarecare, o activitate beta redusă, activitate lentă de 4—7/sec. sau o activitate alfa abia indicată. Destul de frecvent, EEG plană nu este decît rezultatul unei relaxări insuficiente a persoanei cercetate. Cercetări practicate pe familii întregi au arătat că pot exista trasee subtensionale determinate genetic.

Tablouri mixte cu unde alfa, beta și faze subtensionale : stabilitatea frecvenței le poate clasa printre aspectele normale. De multe ori însă, gradul de labilitate a frecvenței este dificil de stabilit în tablourile mixte.

Stadiile somnului normal (A—D după Loomis) (46).

Electroencefalograme anormale

Electroencefalogramele anormale pot fi delimitate empiric-statistic, dar trebuie să recunoaștem că uneori nu există și o corelație clinică. Cu toate acestea, noi cunoaștem persoane care prezintă pe EEG criterii sigure pentru o predispoziție la reacții epileptice, dar care încă nu au devenit manifest epileptici. O EEG anormală cere deci în fiecare caz un control atent al persoanei cercetate.

O activitate alfa încetinită, de 8/sec., nu reprezintă un aspect patologic la vîrstele înaintate. După experiența noastră, în deplin acord cu *Gibbs* (39) și spre deosebire de alte concepții, o activitate de 8/sec. nu mai poate fi considerată în domeniul activității alfa normale.

Activitatea alfa hipertensională, ritmică și abruptă, cu o amplitudine de 100 µV sau mai mult (fig. 256), este întîlnită în excitabilitatea cerebrală crescută prin cauze diferite și poate fi întreruptă de unde lente de felul așa-numitelor variante alfa.

Oscilații între 4 și 7/sec., diseminate în teritoriile anterioare pot fi considerate și ca variante normale, dar pot fi întîlnite și, de exemplu, în procese hipofizare.

Electroencefalograme patologice

Pentru a defini unele rezultate drept patologice trebuie cunoscută mai întîi vîrsta persoanei cercetate ; mai trebuie știut apoi dacă captarea s-a desfășurat într-o perioadă de somn natural sau indus medicamentos sau dacă s-au folosit metode de provocare. Unele modificări electroencefalografice latente pot fi evidențiate numai prin metode de provocare.

Printre undele lente se deosebesc două teritorii de frecvență mai importante : așa-numitele unde *theta* sau intermediare, cu o frecvență de 7—4/sec. (7,5—3,5/sec.) și așa-numitele unde *delta,* cu o frecvență de 3—0,5/sec (3,5—0,5/sec.). Cu cît activitatea este mai lentă, cu atît este mai importantă tulburarea funcțională cerebrală. Alte concluzii diagnostice mai pot furniza : anumite frecvențe deosebite, anumite moduri de distribuție, forma undelor, aspectul general etc.

Modificări generale

Încetinirea frecvenței sub 8/sec. cu frecvențe dominante, deși în mare parte regulate (fig. 257), apare printre altele în anumite forme de precomă, de comă, de endocrinopatii sau de modificări ale concentrației gazelor din sînge.

Frecvențe deosebit de lungi fără a fi în mod obligatoriu variate ca amplitudine și formă (fig. 258) sînt întîlnite în reacțiile epileptice sau în îmbolnăvirile difuze ale parenchimului cerebral de natură toxică, inflamatoare sau hipoxică, precum și în procesele sclerozante vasculare cerebrale avansate.

Potențiale lente dispuse în grupe (fig. 259) sînt patognomonice în anumite forme de encefalită ; în procesele sclerozante vasculare, sînt o dovadă de lezare importantă a creierului, iar în repaus, la cazuri cu EEG normală în general, reprezintă un semn de tulburare funcțională cerebrală, indiferent de natura acesteia.

Unde abrupte, ascuțite și sub formă de vîrfuri (fig. 260), izolate și în grupe, apar ca simptom în stări de excitație crescută nu numai în reacțiile epileptice, ci și, de exemplu, ca urmare a unor intoxicații endogene sau exogene, a unor procese inflamatorii sau a unor tulburări de natură vasculară.

Potențiale izolate ascuțite și activitate de unde ascuțite (activitate SW) apar difuz și neregulat (fig. 261) ori în grupe neregulate sau ritmice (fig. 262). Potențiale izolate ascuțite și activitate SW pot apărea rareori și în absența unei epilepsii manifeste clinic.

Forme mixte cu contururi variate din punct de vedere al formei undelor, amplitudinii și frecvenței pot apărea izolate sau grupate ; grupele pot avea, la rîndul lor, forme și compoziții diferite.

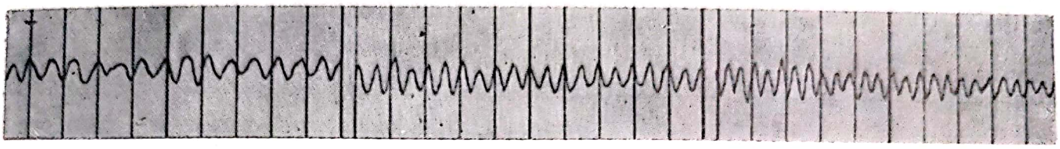


Fig. 253. —

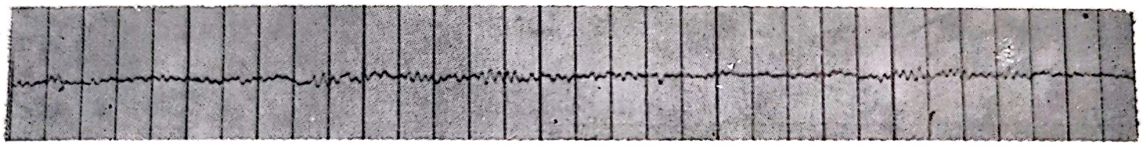


Fig. 254. —

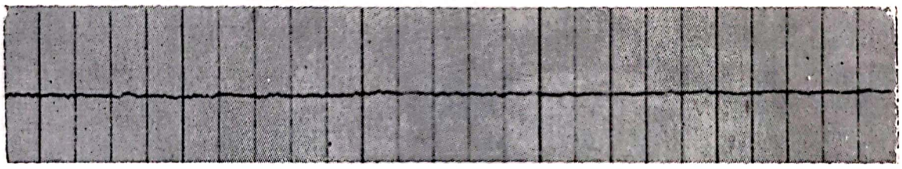


Fig. 255. —

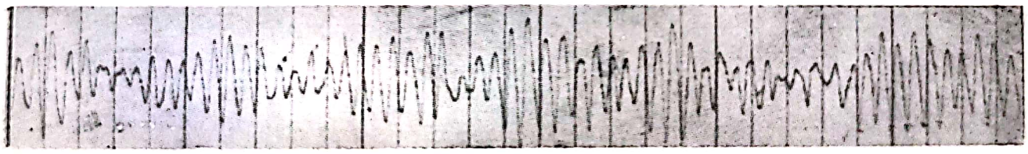


Fig. 256. —

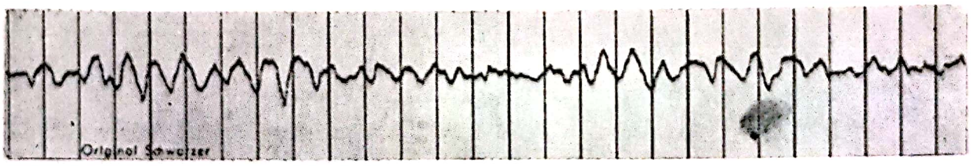

Original Schwarzer

Fig. 257. —

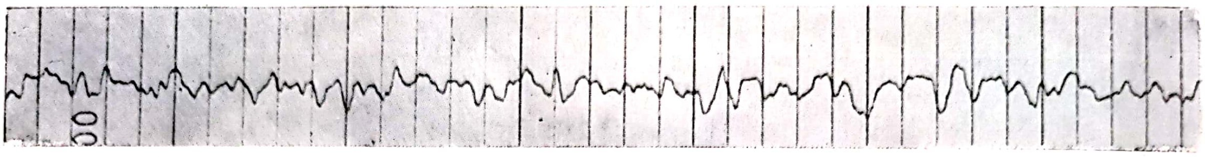


Fig. 258. —

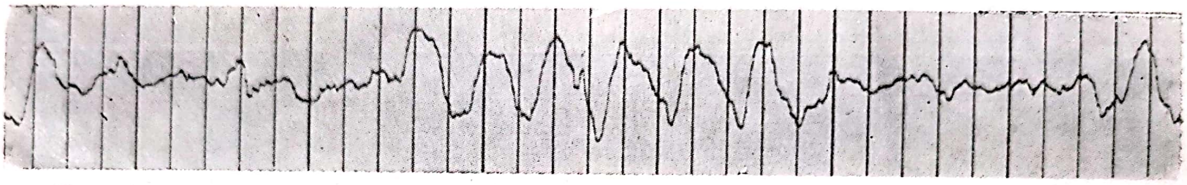


Fig. 259.

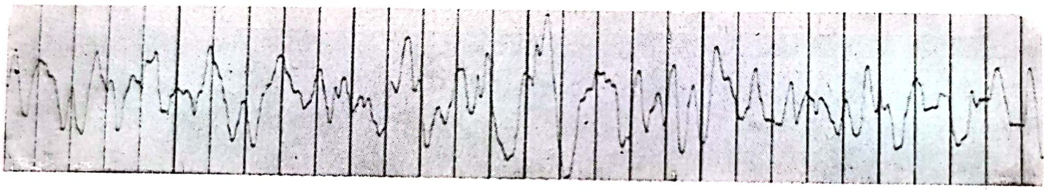


Fig. 260. —

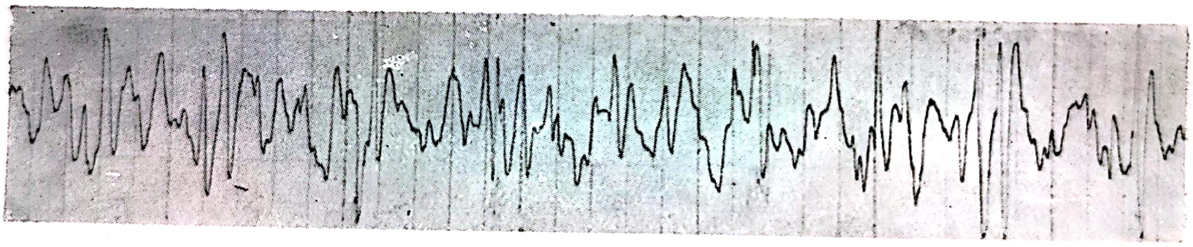


Fig. 261. —

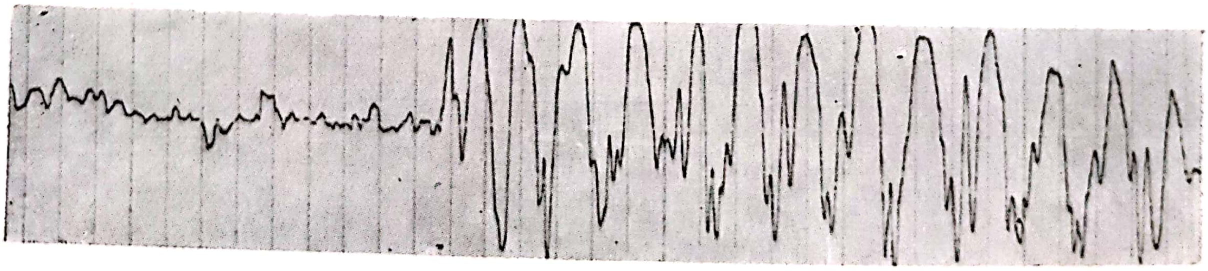


Fig. 262. —

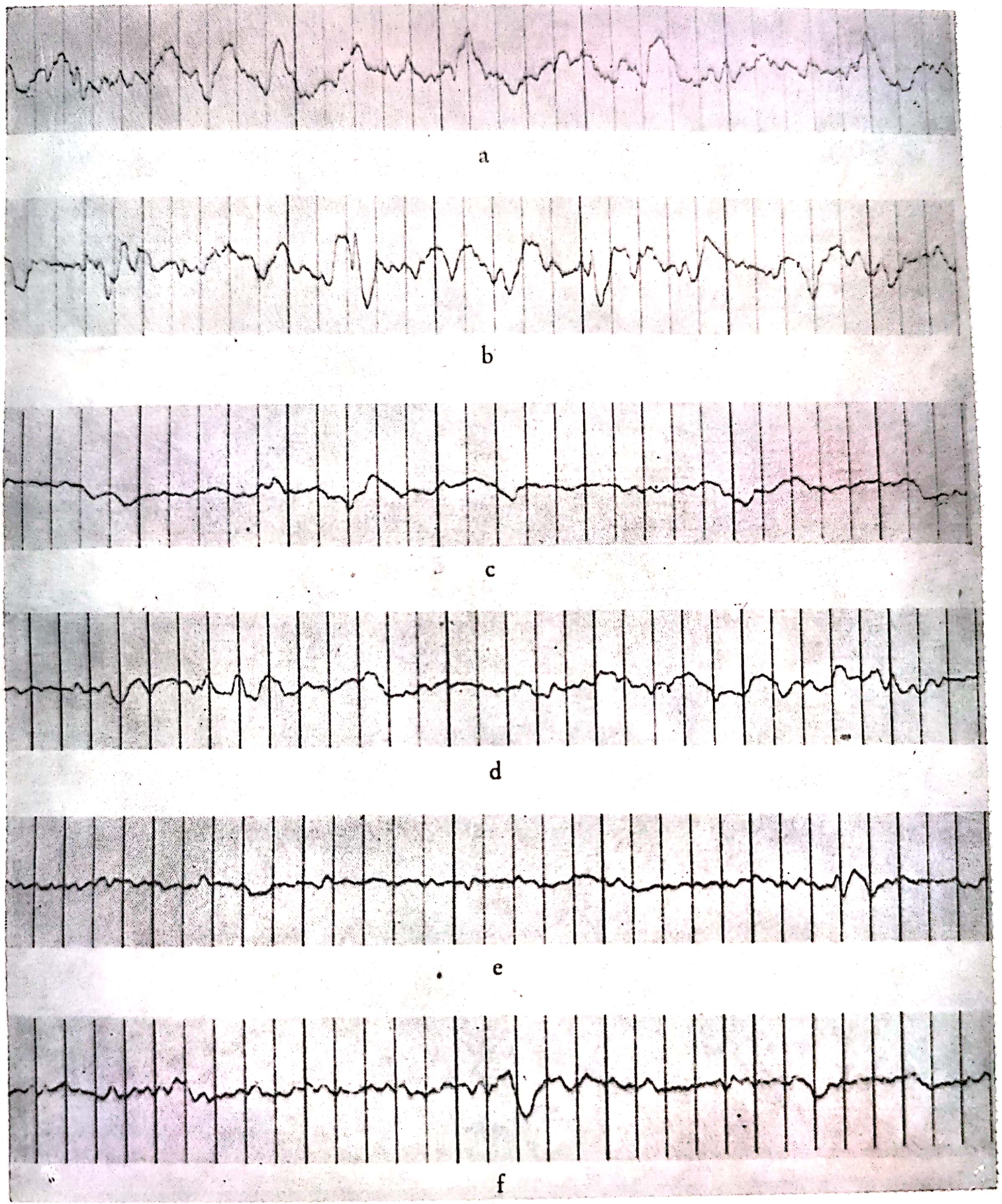


Fig. 263. — Meningoencefalită de natură luetică, bolnav în vîrstă de 34 de ani. *a* — 6.II.1964, netratat. *b* — 7.II.1964, se înregistrează potenţiale ascuţite. **c** — 2.III.1964, ameliorare sub terapie ţintită şi anticonvulsivantă, *d* — 19.III.1964. ***e*** — 14.V.1964, ameliorare continuă a EEG. *f* — 7.VII.1964, clinic numai simptome reduse restante în cursul evoluţiei spre vindecare ; EEG arată că procesul a lăsat urmări.

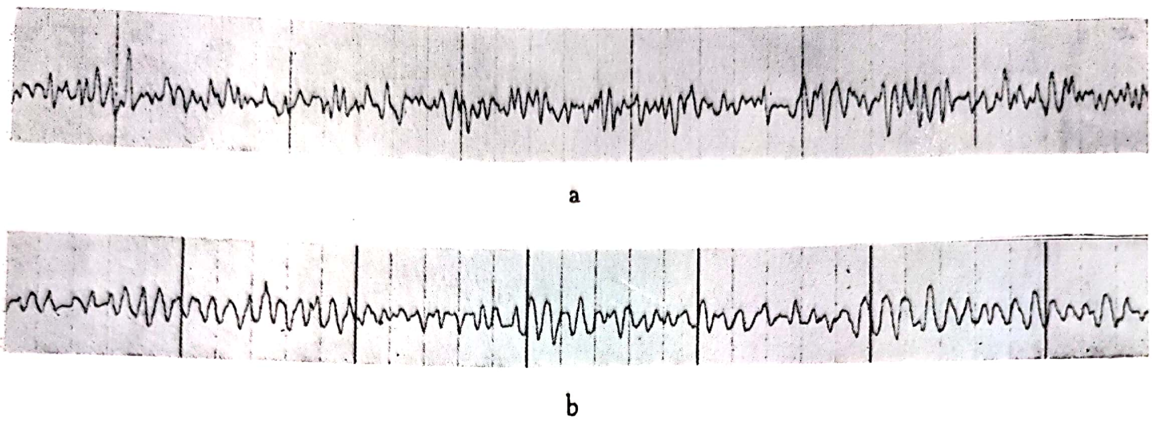


Fig. 264. — Suspiciune de proces în partea posterioară a cutiei craniene, cu cefalee cronică, diplopie pasageră, disartrie și tulburări de echilibru, femeie în vîrstă de 33 de ani. a — 1.IV.1959, aspectul EEG pledează pentru o intoxicație medicamentoasă, confirmată prin cercetări de laborator. Pacienta nu declarase abuzul de medicamente. *b* — control final la 28.IV.1959, simptomele clinice și cefaleea dispărute după suprimarea medicamentelor ; EEG mult normalizată.

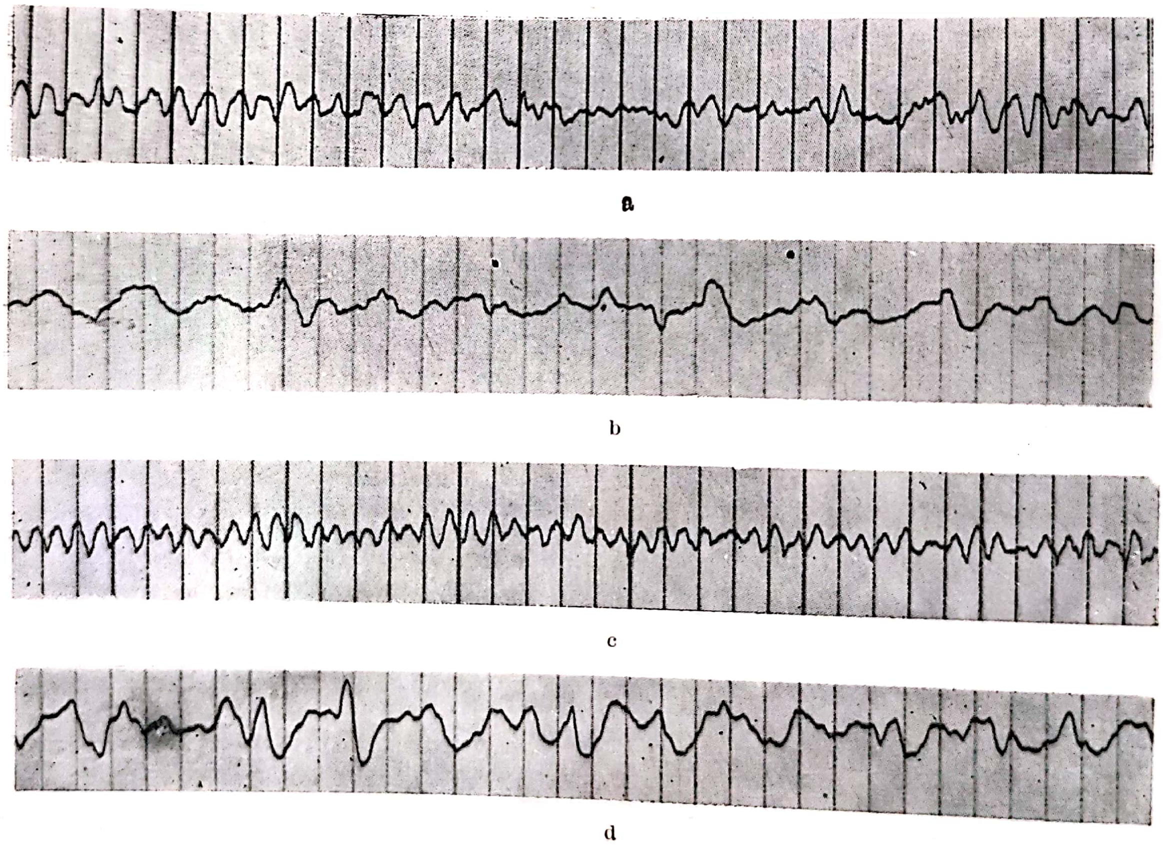


Fig. 265. — Ciroză hepatică, bolnav în vîrstă de 70 de ani. a — 21.XI.1955, activitatea de bază încetinită, psihic nimic deosebit. *b* — 6.III.1956, creștere masivă a frecvențelor lente ; bolnavul are un psihic alterat. *c* — 12.III.1956, sub tratament, EEG și starea generală mult normalizate. *d* — 2.VII.1956, EEG din nou substanțial modificată ; bolnavul are un psihic alterat. 26.VII.1956, exitus în comă hepatică [vezi și *Kalm (43)].*

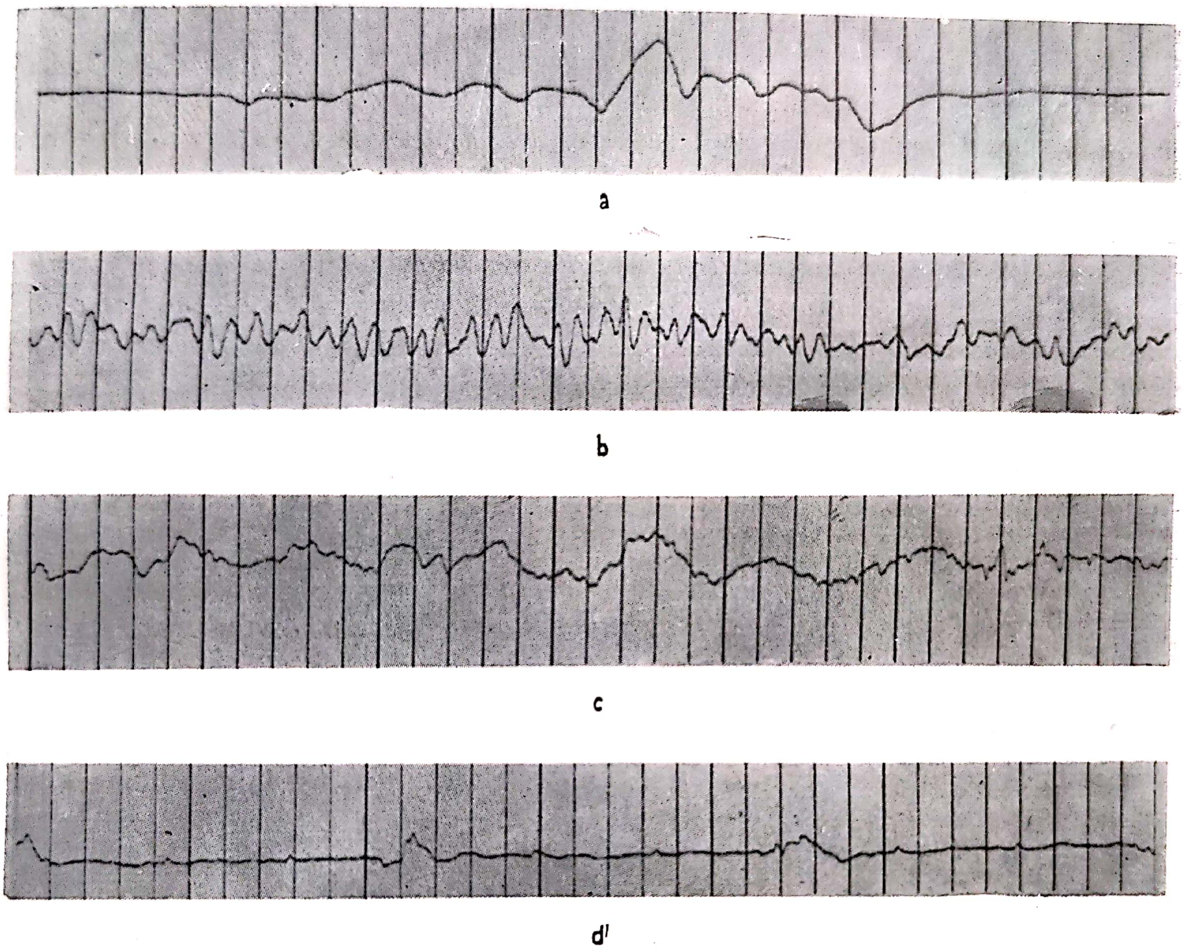


Fig. 266. — Reanimare, copil de 11 ani, moarte prin înecare. a — după 27 de ore de absență a activității electrice, apariția de grupe generalizate, deci revenirea activității cerebrale. *b* — la 41 de ore după reanimare, activitatea de bază normală, dar elementele încă joase, lente. *c* — la 69 ore după oprirea anoxică a cordului. Datorită unei noi hipoxii ca urmare a unui edem pulmonar, înrăutățire masivă a EEG cu activitate înaltă, lentă. *d* — la 5 zile după oprirea anoxică a cordului, din nou absența de activitate electrică, cu excepția unor artefacte respiratorii ; creierul, revenit prima oară, nu a suportat cea de a doua hipoxie (din *Burshart* și *Rittmeyer*) (37).

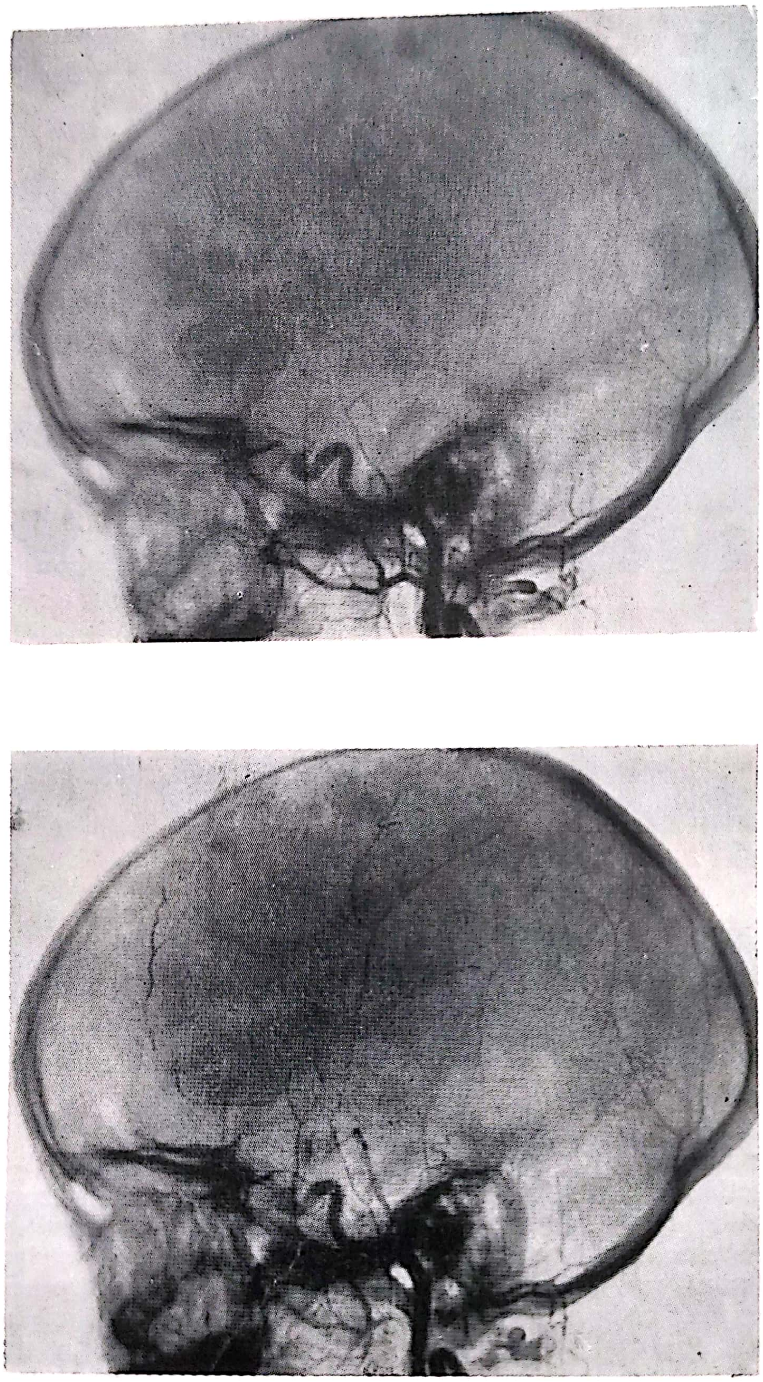


Fig. 267. — a — Faza arterială a angiografiei carotidiene. Umplerea arterei carotidei interne numai pînă la sifon. Umplerea cu substanţă de contrast a arterei vertebrale prin ramurile musculare din artera carotidă externă. Umbră discretă a substanţei de contrast în artera bazilară. *b* — 7 secunde mai tîrziu decît imaginea din *a* : carotida internă rămîne în continuare umplută numai pînă la sifon. Substanţa de contrast stagnează şi în artera bazilară. Suspiciune de aglomerare de substanţă de contrast într-un extravazat deasupra sifonului.

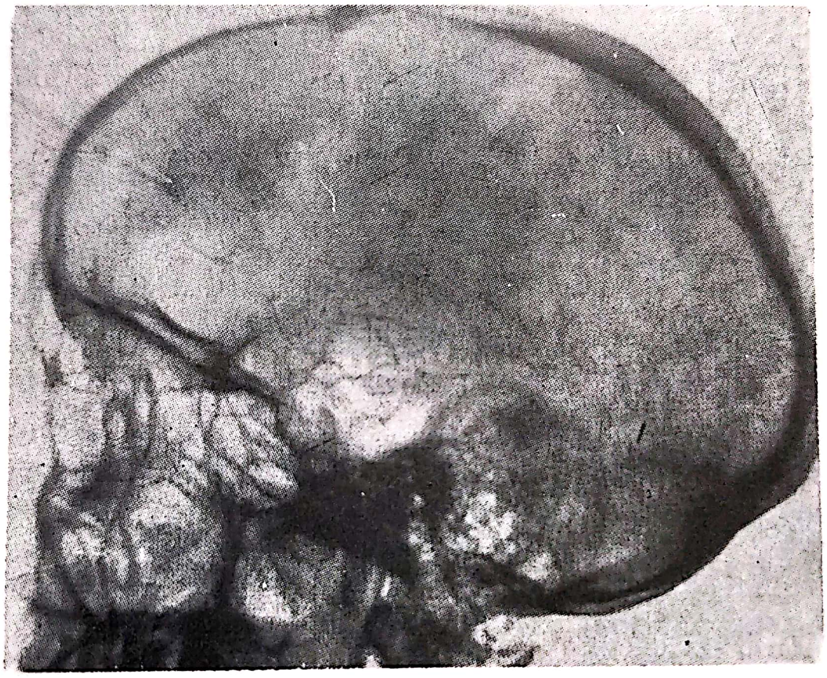
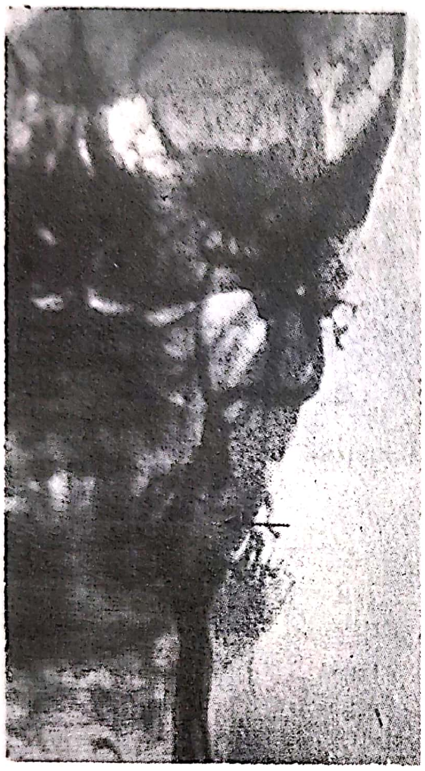
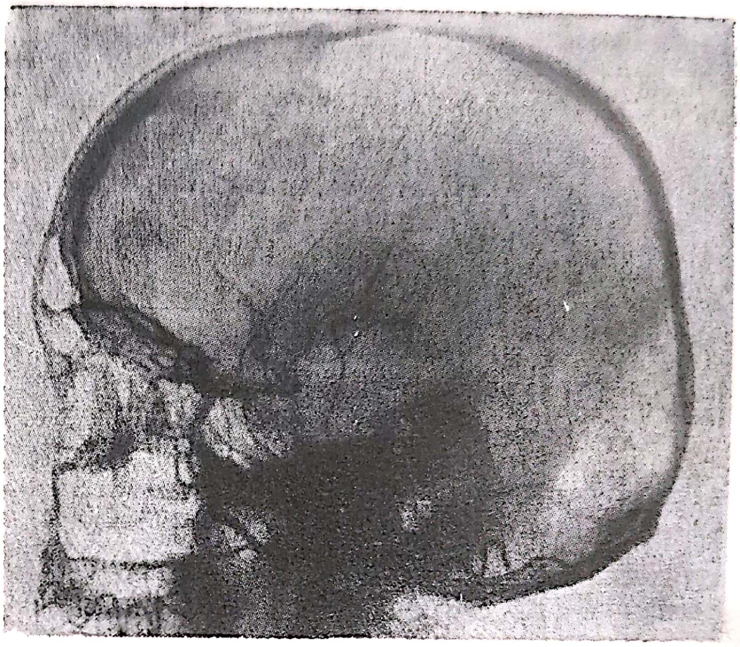


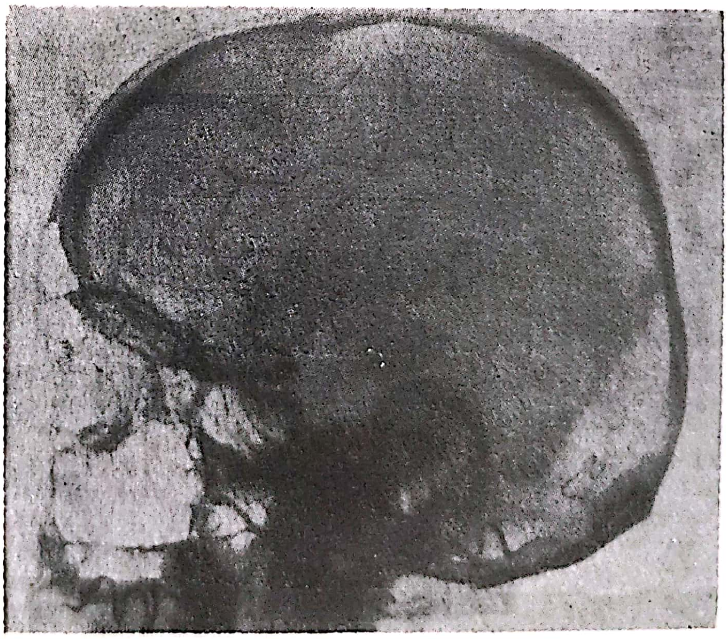
Fig. 268. — Lipsa substanței de contrast în sinusul sagital superior trombozat.



a



b



c

Fig. 269. — a — Stenoză avansată a segmentului cervical al carotidei interne, în localizare tipică (săgeata) ; *b* — umplere cu substanță de contrast a brațului superior al sifonului, ca și a arterelor cerebrale anterioară și medie din artera oftalmică, care la rîndul ei primește sînge prin colateralele din carotida externă. *c* — 2 secunde mai tîrziu decît imaginea din *b* : umplerea brațului inferior al sifonului cu refluxul substanței de contrast peste stenoză în teritoriul cervical al carotidei interne.

Modificări prin procese localizate

Interesează mai mult pe neurolog şi neurochirurg. Ele pot apărea desigur şi în tulburările vasculare şi inflamatorii, ca şi în metastaze; nu vor fi descrise în amănunt aici.

Elementele patologice generale şi locale din EEG pot reprezenta un indicator sensibil pentru controlul evoluţiei diferitelor procese.

Metode de provocare

Prin diferite metode potrivite de provocare, o serie de manifestări anormale pot fi scoase din starea de latenţă. Între acestea cităm: hiperventilaţia, ortostaza pasivă (uneori, combinată cu hiperventilaţia), compresiunea sinusului carotidian sau bulbului ocular, inhalarea unui amestec gazos sărac în oxigen, administrarea în exces de apă, fotostimulare şi administrarea de diverse droguri (36).

Indicaţiile electroencefalografiei în bolile interne

Vom cuprinde rezultatul tuturor cercetărilor în următoarea privire de ansamblu:

Encefalopatii vasculare

Modificări generale în arterioscleroză şi insuficienţa vasculară generală. Modificări locale în caz de irigaţie redusă, infarct şi hemoragii în masă. Controlul evoluţiei.

Controlul prin EEG în tratamentul opririi cordului, în determinarea morţii cerebrale (important în respiraţia artificială la otrăviţi şi reanimaţi) vezi fig. 266.

Meningoencefalite

Punerea în evidenţă a encefalitei în general; indicator sensibil pentru controlul tratamentului (fig. 263).

Encefalopatii toxice

Recunoaşterea unei intoxicaţii drept cauză a unei come (deosebit de importantă astăzi în encefalopatiile neclare ale copilului), controlul evoluţiei, recunoaşterea unui abuz de comprimate ca agent provocator în cefaleea progresivă, tulburări generale ale randamentului (fig. 264).

Encefalopatii metabolice

Tulburări congenitale şi dobîndite ale metabolismului, encefalopatii în malabsorbţie. Controlul comelor şi recunoaşterea stărilor precomatoase (uremie, hipoglicemie, insuficienţă hepatică) (fig. 265).

Diagnosticul diferenţial al atacurilor cerebrale

Reacţii sincopatice: EEG asociată cu înregistrarea valorilor circulatorii în repaus şi ortostatism pentru verificarea reflexelor circulatorii şi diferitelor condiţii speciale de la caz la caz.

Exemple pentru controlul evoluţiei prin electroencefalogramă (fig. 263—266)

Reacţii epileptice: diagnosticul naturii epileptice a unui acces, deosebit de important în accesele în care este afectată scoarţa temporală, acestea prezentînd şi o simptomatologie vegetativă şi fiind etichetată din greşeală ca sindrom Ménière, angină pectorală, crize vegetative, manifestări psihogene.

Reacţiile epileptice pot fi diagnosticate pe baza elementelor parţial „specifice" din EEG. Şi în panencefalite există modificări caracteristice în EEG. Toate celelalte modificări nu sînt „specifice". Cu toate acestea, ele furnizează, în colaborare cu clinica, informaţii hotărîtoare şi pot fi folosite ca indicatori pentru conducerea tratamentului şi urmărirea evoluţiei. Cei experimentaţi reuşesc, chiar necunoscînd elementele clinice, să întrevadă din ansamblul elementelor grafice ale EEG o anumită noxă, permiţîndu-şi să întrebe clinicianul dacă cele întrezărite ar putea constitui cauza tulburării stării de sănătate. Se recomandă o atitudine sceptică faţă de rezultatele EEG, care par a da indicaţii mai consistente. Folosită cu mult simţ critic, EEG poate fi o excelentă metodă adjuvantă în clinica bolilor interne, pentru stabilirea diagnosticului şi conducerea tratamentului.

Vascularizaţia generală şi locală a creierului *

Încă nu există metode care să permită studiul vascularizaţiei generale şi locale a creierului în diagnosticul de rutină. Metoda *Kety* şi *Schmidt* (53) (adăugarea unui gaz indiferent şi determinarea diferenţei arteriovenoase) nu poate fi folosită decît în cercetările clinice de bază (47). Nu se poate spune încă dacă *metodele cu izotopi* (51, 54) vor pătrunde în diagnosticul clinic al tulburărilor vescularizaţiei cerebrale. Introducerea de *termosonde* în circulaţia generală sau în creier, în vederea determinării vascularizaţiei, este folosită deocamdată numai în cercetările experimentale.

Este de văzut dacă *reografia* (52) va putea fi suficient fundamentată pentru a deveni o metodă simplă, uşor de folosit.

Oftalmodinamometria (57) şi *oftalmodinamografia* (49), folosite actualmente în unele probleme de vascularizaţie cerebrală, în special pentru cercetarea insuficienţei carotidiene şi a unor cefalei, sînt supuse unor ample critici.

---

* În colaborare cu *A. Tänzer*.

Electroencefalograma furnizează rezultate relative (vezi p. 775).

Angiografia cerebrală a folosit la început, în primul rînd, la surprinderea proceselor intracraniene cu restrîngere de spaţiu şi la punerea în evidenţă a malformaţiilor vasculare. *Angiografia în serie,* cu mare frecvenţă de imagini, practicată astăzi aproape universal, permite în plus determinarea *timpului de circulaţie* cerebrală, contribuind la studiul vascularizaţiei cerebrale. În cadrul capitolului vor fi detaliate unele tulburări ale circulaţiei cerebrale, vizibile angiografic, şi anume : oprirea circulaţiei cerebrale, tromboza venelor cerebrale, respectiv a sinusurilor venoase şi instalarea circulaţiei colaterale în cazurile de stenoze şi obstruări ale arterelor cerebrale.

Friedmann şi colab. (48) au insistat asupra relaţiilor dintre timpul de circulaţie cerebrală şi unele tulburări psihopatologice întîlnite în manifestările de hipertensiune intracraniană datorită proceselor care evoluează cu restrîngere de spaţiu. O *hipertensiune intracraniană acută,* determinată de o hemoragie subarahnoidiană, un hematom intracranian, un abces cerebral sau o tumoare malignă, poate duce la oprirea circulaţiei cerebrale, în cazurile în care hipertensiunea intracraniană depăşeşte tensiunea circulaţiei sanguine. Pînă în prezent, au fost comunicate aproximativ 50 de cazuri de oprire a circulaţiei cerebrale. Demonstrarea acesteia a fost adusă prin angiografie carotidiană, cu excepţia cazului lui *Pribram,* care a folosit angiografia arterei vertebrale. Simptomele clinice ale opririi circulaţiei cerebrale sînt următoarele : oprirea respiraţiei, pupile midriatice şi areflexice, pierderea tonusului şi a reflexelor, uneori spasm în extensie ; ele nu sînt compatibile cu viaţa decît 3—5 minute, presupunîndu-se că în acest timp se face respiraţie artificială. După acest interval de timp intervine moartea cerebrală, făcînd inutilă respiraţia artificială, care în nici un caz nu trebuie prelungită peste 10 minute.

Fig. 267 *a* şi *b*, provenind de la un copil de 4 ani după un grav accident de circulaţie, redau oprirea circulaţiei în sistemul carotidian şi vertebral-bazilar. În angiografia carotidiană artera vertebrală s-a umplut cu sînge prin ramurile musculare din artera carotidă externă.

O prelungire a timpului de circulaţie este de aşteptat, şi poate fi dovedită prin angiografii în serie, în tulburările de întoarcere venoasă prin *tromboza venelor cerebrale,* respectiv *tromboza sinusurilor venoase.* O lipsă de umplere cu substanţă de contrast a venelor şi a sinusurilor are valoare diagnostică numai cînd timpul în care s-a desfăşurat seria a fost suficient de lung. În unele cazuri de tromboză a sinusurilor venoase, se poate ca flebograma din cursul angiografiei carotidiene să nu poată fi obţinută, chiar dacă venele cerebrale nu sînt trombozate. Edemul cerebral concomitent determină lipsa de umplere cu substanţă de contrast a unor vene cerebrale interne, încă permeabile (50).

Fig. 268 provine de la o femeie de 45 de ani, îmbolnăvită acut, cu cefalee, stare de slăbiciune generalizată și vărsături. După 24 de ore, pierderea pasageră a conștienței, apoi pareza brațului drept. După 5 zile papilă de stază cu hemoragii punctiforme și în striuri, mai mult în dreapta decît în stînga. Întoarcerea venoasă se petrece mai mult prin venele cerebrale interne, sinusul sagital inferior și sinusurile laterale.

Importanța și condițiile anatomice ale circulației colaterale în stenozele și trombozele din sistemele carotidian au făcut, în ultimii ani, obiectul a numeroase studii (literatură la *Töniss* și *Schiefer*) (56). În fig. 269 *a-c* se poate observa că circulația colaterală se instalează încă înaintea obstruării vasului, precum și importanța clinică ce decurge din aceasta. La o stenoză avansată a arterei carotidiene interne, imediat distal emergenței arterei, s-a format o vastă circulație colaterală din artera carotidă externă spre arterele oftalmică și carotidă internă. Aportul sanguin în carotida intracraniană este furnizat mai ales de circulația colaterală ; el este asigurat, în cantiate mai mică și cu întîrziere și prin segmentul cervical, stenozat, al carotidei interne.

Bibliografie

Sînt citate numai anumite lucrări, care au fost citite în original sau care conțin informații numeroase asupra unor probleme speciale ; au fost citate preferențial lucrările de limbă germană.

1. *Bauer H.* — Die Cerebrospinalflüssigkeit, Internist 2 1961, 85.
2. *Bauer H.* — Uber die Bedeutung der Papier-Elektrophorese des Liquors für die klinische Forschung, Dtsch. Z. Nervenheilk, 170, 1953, 381.
3. *Bauer H., I. Anfelstein* — Zur Methodik der Gesamteiveibestimmung im Liquor. Klin. Wschr. 30, 1952, 227.
4. *Bauer H., D. Habeck* — Fortschritte in der Liquorforschung. Internist 4, 1963, 535.
5. *Bücher Th., D. Matzelt, D. Pette* — Papier Elektrophorese von Liquor cerebrospinalis, Klin. Wschr., 30, 1952, 325.
6. *Demme H.* — Die Liquordiagnostik, Urban & Schwarzenberg, München, 1950.
7. *Frick E.* — Immunologische Untersuchungen zur Identifizierung einzelner Liquoreiweibkörper, Klin. Wschr., 38, 1960, 1135.
8. *Hinsberg K., W. Geinitz* — Liquor cerebrospinalis. În : Hoppe-Seyler/Thierfelder : Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, ed. a 10-a, vol, V, Springer, Berlin, 1953.
9. *Janzen R.* — Prozeb und Symptom in der Neurologie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 61 (1955), 72.
10. *Keller H., H. D. Bruhn* — Eine einfache Methode zur Diagnose der Biquorrhoe, Dtsch. med. Wschr., 89, 1964, 1384.
11. *Metzel E.* — Eine einfache Methode zur Untersuchung der zellulären Bestandteile der Cerebrospinalflussigkeit. Arch. Psychiat. Nervenkr., 204, 1963, 222.
12. *Mies H. J.* — Einengung von Liquor cerebrospinalis als Vorbereitung zur papierelektrophorese. Klin. Wschr., 31, 1953, 159.
13. *Roeder F., O. Rehm* — Die cerebrosinalflüssigkeit, Springer Berlin, 1942.
14. *Sayk J.* — Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit, Fischer, Jena, 1960.
15. *Scheid K. F., L. Scheid, W. Schneidt* — Studien zur pathologischen Physiologie des Liquors cerebrospinalis, Arch. Psychiat. Nervenkr., 179, 1948, 337.

16. *Simon G., H. Schröer* — Zellenfangverfahren, Arch. Psychiat. Nervenkr., 204, 1963, 74.

Sistem neuromuscular

17. *Buchthal F.* — Einführung in die Elektromyographie. Urban & Schwarzenberg, München, 1958.
18. *Budelmann G.* — Zur klinischen Bedeutung des Gewebsinnendrucks bzw. Muskelinnendrucks. În : Kapilaren und Interstitium, Hamburg Symposion, 1954, sub red. Bartelheimer H., H. Küchmeister, Thieme, Stuttgart, 1955.
19. *Erbslöh F.* — Die Beteiligung von Nervensystem und Muskulatur an den „Kollagenkrankheinten". Internist, 2, 1961, 202.
20. *Esslen E., R. Magun* — Elektromyographie, Grundlagen und klinische Anwendung, Fortschr. Neurol. Psychiat, 26, 1958, 153.
21. *Holzer W.* — Physikalische Medizin in Diagnostik und Therapie, Maudrich, Wien, 1944.
22. *Hopf H. C.* — Untersuchungen über die Unterschiede in der Leitgeschwindigkeit motorischer Nervenfasern beim Menschen. Dtsch. Z. Nervenheilk, 183, 1962, 579.
23. *Hufschmidt H. J.* — Mono- und polysynaptische Reflexe bei Nervenreizung am Menschen, Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 1961, 297.
24. *Licht S.* — Electrodiagnosis and Electromyography, Waverly Press, Baltimore, 1961.
25. *Matzelt D., H. G. Mertens* — Enzymverteilungmuster im menschlichen Muskelgewebe, Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 68, 1962, 285.
26. *Mertens H. G., W. Ch. Globig* — Der diagnostische Wert von Serumenzymaktivitätsbestimmungen bei Muskelkrankheiten Dtsch. med. Wschr., 90, 1965, 1177.
27. *Mertens H. G., G. Ruedas* — Elektromyographische Untersuchung bei elektrischer Nervenreizung, I : Frequenzbelastbarkeit des neuromuskulären Uberganges bei Myopathien Dtsch. Z. Nervenheilk., 182, 1961, 577.
28. *Schaltenbrand G.* — Die Muskelspannungsmessung (Myographie) und ihre Bedeutung für die klinische Diagnostik Zbl. inn. Med., 61, 1940, 1.
29. *Schaltenbrand G. F., Hampl. F.* — Über einen neuen Myographen. Dtsch. Z. Nervenheilk, 178, 1959, 276.
30. *Schuermann H., O. Hornstein* — Dermatomyositis. În : Dermatologie und Venerologie, vol. II/1, sub red. *Gottron H. A., W. Schönfeld*. Thieme, Stuttgart, 1958.
31. *Shy G. M.* — The late onset myopathy, World Neurol, 3, 1962, 149.
32. *Steinbrecher W.* — Elektromyographie in Klinik und Praxis, Thieme, Stuttgart, 1965.
33. *Struppler A.* — Elektrodiagnostik. În : Bodechtel G. — Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, ed. a 2-a Thieme, Stuttgart, 1963.
34. *Walton J. N., R. D. Adams* — Polymyositis. Livingstone, Edinburg, 1958.
35. *Wartenberg R.* — Pendulousness of the legs as a diagnostic test. Neurology I (1951), 18.

Electroencefalografie

36. *Bushart W.* — Eignung von Bayer 1420 (Dropanidid) zur Provokation von SW-Aktivität. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 180 (1965), 1.
37. *Bushart W., P. Rittmeyer* — Über die prognostische Bedeutung des EEG-Befundes nach Wiederbelebung des Herzens. Anaesthesiol. Wiederbel. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1966, Bd. 15 in Vorbereitung.
38. *Dumermuth G.* — Elektroencephalographie im Kindesalter, Thieme, Stuttgart, 1965.

39. *Gibbs F. A., E. L. Gibbs* — Atlas of Electroencephalography, vol. I-III, Addison-Wesley, Reading/Mass, 1951—1964.
40. *Janzen R.* — Klinische Elektroencephalographie. 7. kgr. dtsch. EEG-Ges., Bad. Nauheim, 1958, Springer, Berlin, 1961.
41. *Janzen R., A. E. Kornmüller :* Die Methodik der lokalisierten Ableitungen hirnbioelektrischer Erscheinungen von der Kopfschwarte des Menschen, ihre Begründung und Begrenzung. Z. ges. Neurol. Psychiat. 166, 1939, 287.
42. *Jung R.* — Das Elektroencephalogramm (EEG). În : Handbuch der inneren Medizin, ed. a 4-a, vol. V/1, sub red. *Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegk*-Springer, Berlin, 1953.
43. *Kalm H.* — Auswirkungen chronischer Lebererkrankungen auf funktion und Struktur des Gehirns. Gastroenterologia, 90, 1958, 259.
44. *Kornmüller E. A.* — Klinische Elektroencephalographie. Lehmann München, 1944.
45. *Kugler J.* — Elektroencephalographie in Klinik und Praxis, Thieme, Stuttgart, 1963.
46. *Loomis A. L., E. N. Harvey, G. Hobart* — Potential rhytms of the cerebral cortex during sleep. Science 81 (1935a), 597, 82 (1935b), 198.

Circulația cerebrală

47. *Bernsmeier A., K. Siemons* — Pflügers Arch. Physiol., 258, (1953), 149.
48. *Friedmann G. R., A. Frowein, H. H. Wieck, N. Picka* — Röntgenologische Bestimmung der zerebralen Zirkulationszeit bei intrakranieller Drucksteigerung. Fortschr. Röntgenstr. 100 (1964), 483.
49. *Hager H.* — Die Ophtalmodynamographie als Methode zur Beurteilung des Gehirnkreislaufes, Klin. Mbl. Augenheilk, 142, 1963, 827.
50. *Huhn A.* — Über den diagnostischen Wert der Serienangiographie bei der intrakraniellen venösen Thrombose, Fortschr. Neurol. Psychiat. 30, 1962, 65.
51. *Ingvar D. H., N. A. Lassen* — Methods for cerebral bloodflow measurements in man. Brit. J. Anaesth., 37, 1965, 216.
52. *Jenkner F. L.* — Rheoencephalography, a Method for the Continous Registration of Cerebrovascular Changes Thomas, Springfield/III, 1962.
53. *Kety S. S., C. F. Schmidt* — The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : theory, procedura, and normal values, J. clin. Invest, 27 (1948), 476.
54. Symposion on clinical studies of regional cerebral circulation. Lund Univ., Lund/Schweden 1963.
55. *Tönnis W., R. A. Frowein* — Wie lange ist Wiederbelebung bei schweren Hirnverletzungen möglich ? Mschr. Unfallheilk. 66 (1963), 169.
56. *Tönnis W., W. Schiefer* — Zirkulationsstörungen des Gehirns im Serienangiogramm. Springer, Berlin, 1959.
57. *Weigelin E., A. Lobstein* — Ophtalmodynamometrie, Karger, Basel, 1962.

Redactor carte : Dr. *N. Tofan*
Tehnoredactor : *Violanda Leordeanu*
Coperta de : *Violeta Comșa*

Bun de tipar : *23-IV-1973,* Formatul : *16/70×100,* Hîrtie : Scris I A *70×100/44,1,* Coli de tipar : *50 + 27 planșe pe hîrtie cretată,* Tiraj : *8770 exemplare.*

Tiparul executat de „Întreprinderea poligrafică *Informația*“, Comanda 398.

ERATĂ

Pagina:	Rîndul:	În loc de:	Se va citi:
89	23 de sus	2,5 ml de NaOH 3n. După aspirarea acestei faze apoase, faza eterată este agitată	se diluează cu 2,5 ml apă. Pentru hidroliza steroizilor conjugaţi se adaugă
104	17 de jos	la 0,8—0,5	de la normalul de 0,8 la 0,5
121	12 şi 13 de jos	(↓) = uşor crescut	(↓) = uşor scăzut
163	22 de sus	rezecţie de sfenoid	rezecţie sectorială
312	10 de jos	0,4 ml/min	4,0 ml/min
312	10 de jos	30 ml/min	3,0 ml/min
519	6 de sus	C	$C_{stand}\ \bar{v}$
536	2 de sus	pleurezia	perfuzia